

Family list

3 family members for:

W09316048

Derived from 3 applications.

- attached*
- 1 **SUBSTITUTED ACETAMIDE COMPOUND**
Publication info: **CA2155320 A1** - 1993-08-19
 - 2 **No English title available**
Publication info: **GB9202443D D0** - 1992-03-18
 - 3 **SUBSTITUTED ACETAMIDE COMPOUND**
Publication info: **W09316048 A1** - 1993-08-19

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)



OPIC
OFFICE DE LA PROPRIÉTÉ
INTELLECTUELLE DU CANADA



China Mail K1A 0H9

CIPD
CANADIAN INTELLECTUAL
PROPERTY OFFICE

(21) (A1) 2,155,320
(86) 1993/02/04
(43) 1993/08/19

(51) Int.Cl. C07D 211/68; C07D 211/56; C07D 213/56; C07D 213/75;
C07D 453/02; C07D 401/06; C07D 405/06; C07D 409/06;
C07D 417/06; C07F 7/10; A61K 31/435; A61K 31/695

(19) (CA) APPLICATION FOR CANADIAN PATENT (12)

(54) Substituted Acetanide Compound

(72) Shickawa, Youichi - Japan ;
Taniguchi, Riyoshi - Japan ;
Take, Kazuhiko - Japan ;
Tsubaki, Kazunori - Japan ;
Mizuno, Hiroaki - Japan ;

(71) Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. - Japan ;

(30) (GB) 9202443.9 1992/02/05

(57) 2 Claims

Notice: This application is as filed and may therefore contain an
incomplete specification.



Innovative Canada Industry Canada

IPC - CIPD 1993

Canada

2155320

SPECIFICATION

Title of the Invention

SUBSTITUTED ACETAMIDE COMPOUND

Field of the Invention

This invention relates to a novel substituted acetamide compound and a pharmaceutically acceptable salt thereof.

More particularly, it relates to a novel substituted-acetamide compound and a pharmaceutically acceptable salt thereof which have anticholinergic activity, and are useful for the treatment of dysuria such as pollakiuria, urinary incontinence or the like in case of nervous pollakiuria, neurogenic bladder dysfunction, nocturia, unstable bladder, cystospasm, chronic cystitis, chronic prostatitis or the like; and for the treatment of convulsion and/or hypanakinesis in case of gastric ulcer, duodenal ulcer, gastrodynia, esophagospasm, gastritis, enteritis, irritable colon syndrome, enteralgia, cholecystitis, cholangitis, pylorospasm, pancreatitis, pain in case of pancreatitis, biliary dyskinesia, aftereffect after cholecystectomy, urinary calculus cystitis, dysmenorrhea, hidrosis, convulsion of urinary tract; and which are expected to be useful for the treatment of asthma, Parkinson disease, angina pectris or the like.

Prior Art

One object of this invention is to provide a novel substituted acetamide compound and a pharmaceutically acceptable salt thereof which are useful for the treatment of aforesaid diseases.

Another object of this invention is to provide a pharmaceutical preparation comprising, as an active ingredient, said substituted acetamide compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is useful as an agent for the treatment of aforesaid diseases.

Disclosure of the Invention

The object substituted acetamide compound of this invention is novel and can be represented by the following formula (I):

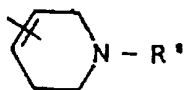


wherein R^1 and R^2 are each aryl which may have suitable substituent.

R^3 is hydrogen, hydroxy or lower alkyl.

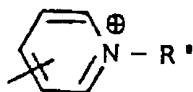
R^4 is a group represented by the following formula (i), (ii), (iii) and (iv):

2155320



(i)

wherein R^5 is hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl or imino protective group.

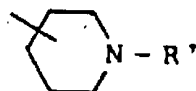


(ii)

wherein R^6 is lower alkyl.



(iii)



(iv)

wherein R^7 is hydrogen, lower alkyl or imino protective group.

A^1 and A^2 are each lower alkylene, and

m and n are each 0 or 1.

provided that

(a) R^5 is not ethyl when R^1 and R^2 are both phenyl,

R^3 is hydroxy, A^2 is methylene, m is 0 and n is 1.

2155320

(b) R^7 is not methyl when R^1 and R^2 are both phenyl, R^3 is hydroxy, and m and n are both 0.

The object compound (I) may have (an) asymmetric carbon atom(s) and the stereo isomer caused by asymmetry is also included in the scope of the present invention.

For the preparation of the object compound (I), a starting compound which may be prepared according to the "Preparation" exemplarily illustrated later may be reacted according to the "Example" also exemplarily illustrated later.

Suitable pharmaceutically acceptable salts of the object compound (I) are conventional non-toxic mono or di salts and include an organic acid addition salt [e.g., formate, acetate, trifluoroacetate, maleate, tartrate, methanesulfonate, benzenesulfonate, toluenesulfonate, etc.], an inorganic acid addition salt [e.g., hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, sulfate, nitrate, phosphate, etc.], a salt with an amino acid [e.g., arginine salt, aspartic acid salt, glutamic acid salt, etc.], metal salt such as alkali metal salt [e.g., sodium salt, potassium salt, etc.], alkaline earth metal salt [e.g., calcium salt, magnesium salt, etc.], ammonium salt, a salt with an organic base [e.g., trimethyl amine salt, triethyl amine salt, pyridine salt, picoline salt, dicyclohexylamine salt, N,N' -dibenzyl ethylenediamine salt, etc.], and the like.

In the above and subsequent descriptions of this specification, suitable of the various definitions are explained in

(
detail as follows:

2155320

The term "lower" is intended to mean 1 to 6 carbon atom(s), preferably to 1 to 4 carbon atom(s).

Suitable "aryl" in "aryl which may have suitable substituent" may include phenyl, naphthyl, pentalenyl, anthracenyl and the like.

"Suitable substituent" which may be substituted with the above "aryl" may include halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), lower alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, pentyl, hexyl, etc.), lower alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, t-butoxy, pentyloxy, hexyloxy, etc.), and the like. A number of substituent substituted to aryl may be one or more than one, preferably one to three.

Accordingly, suitable "aryl which may have suitable substituent" may include phenyl which has one suitable substituent selected from the group consisting of halogen, lower alkyl and lower alkoxy, in which the preferred one may be phenyl which has halogen, phenyl which has (C₁-C₄)alkyl or phenyl which has (C₁-C₄)alkoxy, and the more preferred one may be phenyl which has chlorine, phenyl which has fluorine, phenyl which has methyl or phenyl which has methoxy.

Suitable "lower alkyl" may include the straight and branched ones such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, pentyl, hexyl or the like, in which the preferred one may be (C₁-C₄)alkyl, and the more preferred one may be methyl.

ethyl, propyl, isopropyl, butyl or t-butyl.

Suitable "imino-protective group" may include the conventional protective group such as substituted or unsubstituted ar (lower)alkyl (e.g., trityl, benzhydryl, benzyl, 4-methoxybenzyl, etc.), dinitrophenyl, lower alkoxy carbonyl(lower)alkenyl (e.g., 1-methoxycarbonyl-1-propene-2-yl, etc.), aroyl(lower)alkenyl (e.g., 1-benzoyl-1-propene-2-yl, etc.), hydroxy ar(lower)alkylidene (e.g., 2-hydroxybenzylidene, etc.), silyl compound such as tri(lower)alkylsilyl (e.g., trimethyl silyl, etc.), acyl as exemplified as follows, and the like.

Suitable "acyl" may include aliphatic acyl group, aromatic acyl group, heterocyclic acyl group, and aliphatic acyl group wherein the aliphatic chain is substituted with aromatic group or heterocyclic group.

Suitable "aliphatic acyl group" may include saturated or unsaturated, acyclic or cyclic acyl such as carbanoyl, lower alkanoyl (e.g., formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, varellyl, isovarellyl, pivaloyl, hexanoyl, etc.), lower alkane sulfonyl (e.g., mesyl, ethane sulfonyl, propane sulfonyl, etc.), lower alkoxy carbonyl (e.g., methoxy carbonyl, ethoxy carbonyl, propoxy carbonyl, butoxy carbonyl, tert-butoxy carbonyl, etc.), lower alkenoyl (e.g., acryloyl, methacryloyl, crotonoyl, etc.), (C₃-C₇)cycloalkane carbonyl (e.g., cyclohexane carbonyl, etc.), amidino, protected carboxy carbonyl such as lower alkoxyalyl (e.g., methoxyalyl, ethoxyalyl, tert-butoxyalyl, etc.), and the like.

2155320

Suitable "aromatic acyl group" may include aroyl (e.g., benzoyl, toluoyl, xyloyl, etc.), arene sulfonyl (e.g., benzene sulfonyl, tosyl, etc.), and the like.

Suitable "heterocyclic acyl group" may include heterocyclic carbonyl (e.g., furoyl, thenoyl, nicotinoyl isonicotinoyl, thiazolyl carbonyl, thiadiazolyl carbonyl, tetrazolyl carbonyl, morpholino carbonyl, etc.), and the like.

Suitable "aliphatic acyl group wherein the aliphatic chain is substituted with aromatic group" may include ar (lower)alkanoyl such as phenyl(lower)alkanoyl (e.g., phenyl acetyl, phenyl propionyl, phenyl hexanoyl, etc.), ar (lower)alkoxy carbonyl such as phenyl(lower)alkoxy carbonyl (e.g., benzyloxycarbonyl, phenetyloxy carbonyl, etc.), phenoxy (lower)alkanoyl (e.g., phenoxyacetyl, phenoxypropionyl, etc.), and the like.

Suitable "aliphatic acyl group wherein the aliphatic chain substituted with heterocyclic group" may include thienyl acetyl, imidazolyl acetyl, furyl acetyl, tetrazolyl acetyl, thiazolyl acetyl, thiadiazolyl acetyl, thienyl propionyl, thiadiazolyl propionyl, and the like.

Above exemplified acyl may be further substituted with carboxy, lower alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl, etc.), halogen (e.g., chlorine, bromine, iodine, fluorine), carbamoyl, lower alkanoyl (e.g., formyl, acetyl, propionyl, etc.), ar(lower)alkyl (e.g., benzyl, etc.), lower alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl,

(
butyl, tert-butyl, etc.), lower alkoxy carbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, etc.), ar(lower)alkyloxy carbonyl (e.g., benzyloxy carbonyl, etc.), aryloxy carbonyl (e.g., phenyloxy carbonyl, etc.), carboxy(lower)alkyl (e.g., carboxymethyl, carboxyethyl, etc.), protected carboxy(lower)alkyl (e.g., tert-butoxycarbonylmethyl, etc.), or the like.

Suitable "lower alkylene" may include the straight and branched ones such as methylene, ethylene, trimethylene, tetramethylene, 1,1-dimethylethylene, pentamethylene, hexamethylene, or the like, in which the preferred one may be (C₁-C₄)alkylene, and the more preferred one may be methylene and ethylene. In the object compound (I), direct chemical bond is formed without a lower alkylene when m and/or n is 0.

Each definition of the present invention is as described above with representatives thereof. The object compound (I) is constructed under the optimum assortment of each definition excepting the specific under-mentioned assortment.

(a) an assortment that both R¹ and R² are phenyl, R³ is hydroxy, A² is methylene, m is 0, n is 1, and R⁵ is ethyl

(b) an assortment that both of R¹ and R² are respectively phenyl, R³ is hydroxy, m and n are respectively 0 and R⁷ is methyl

Most preferred definition of the present invention includes the following assortment, i.e., R¹ and R² are respectively phenyl or phenyl which has fluorine, R³ is hydrogen, hydroxy or

(
methyl. m is 0 or 1, A^1 is methylene, n is 0 or 1, A^2 is methylene or ethylene, R^5 is hydrogen, methyl, ethyl, isopropyl, imino-protective group, R^6 is ethyl, R^7 is hydrogen, methyl, ethyl, isopropyl or imino-protective group.

Effect of the Invention

The object compound (I) and a pharmaceutically acceptable salt thereof of this invention have anticholinergic activity and are useful for the treatment of dysuria or other diseases as mentioned before in human being and animals.

In the object compound (I) and a pharmaceutically acceptable salt thereof, side effect such as mydriasis or the like is alleviated.

In order to illustrate the usefulness of the object compound (I), the pharmacological test data of the representative compound of this invention is shown in the following.

Test 1

Test on Inhibition of Urinary Bladder Contractions Induced by Water Filling in Rats

(1) Test Method

Male Sprague-Dawley rats, weighing 240-450 g. were anesthetized with urethane 1.0 g/kg s.c. The bladder was exposed through a midline incision in the abdomen for the recording of pressure within the bladder as follows: a balloon attached to one

(
end of a stainless steel tube (O.D., 1.2 mm, 5 cm in length) was inserted into the bladder through a small incision in the bladder dome. The other end of the tube was connected to a pressure-transducer. The ureters were ligated and cut, and the proximal cut end was cannulated with polyethylene tubing and the urine was led outside.

Hyperactive urinary bladder (hyperactive contractions of the detrusor muscle) was induced by water filling of the bladder. Therefore, the balloon in the bladder was filled with water of a volume which caused a resting pressure of about 10 mmHg. Systemic blood pressure and heart rate were monitored from the common carotid artery.

When the contractile responses to water filling became constant, test compounds were administered intravenously.

[II] Test Compound

The Compound (I): N-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)methyl-2-hydroxy-2,2-diphenylacetamide

[III] Test Result

The ED₃₀ value (mg/kg) was as follows.

$$ED_{30} = 0.005 \text{ (mg/kg)}$$

The pharmaceutical composition of this invention (an agent for the prevention and/or the treatment of dysuria) can be used in the form of a pharmaceutical preparation, for example, in

2155320

(solid, semisolid or liquid form, which contains the object compound (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as an active ingredient in admixture with an organic or inorganic carrier or excipient suitable for rectal, pulmonary (nasal or buccal inhalation), nasal, ocular, external (topical), oral or parenteral (including subcutaneous, intravenous and intramuscular) administrations or insufflation or intravesical administration. The active ingredient may be compounded, for example, with the usual non-toxic, pharmaceutically acceptable carrier for tablets, pellets, troches, capsules, suppositories, creams, ointments, aerosols, powders for insufflation, solutions, emulsions, suspensions, and any other form suitable for use. And, if necessary, in addition, auxiliary, stabilizing, thickening and coloring agents and perfumes may be used. The object compound (I) or a pharmaceutical acceptable salt thereof is/are included in the pharmaceutical composition in an amount sufficient to produce the desired effect upon the process or condition of diseases.

For applying the composition to human being or animal, it is preferable to apply it by intravenous, intramuscular, pulmonary, or oral administration, or insufflation. While the dosage of therapeutically effective amount of the object compound (I) varies from and also depends upon the age and condition of each individual patient to be treated, in the case of intravenous administration, a daily dose of 0.01 - 20 mg of the object compound (I) per kg weight of human being or animal, in the case of intramuscular administration, a daily dose of 0.1 - 20 mg of the

(
object compound (I) per kg weight of human being or animal. In case of oral administration, a daily dose of 0.5 - 50 mg of the object compound (I) per kg weight of human being or animal is generally given for treating or preventing the aforesaid diseases.

The following Preparations and Examples are given for the purpose of illustrating this invention in more detail.

Preparation 1

Benzilic acid (5.00 g) and phosphorus pentachloride (9.4 g) were stirred at 100 °C for 3.5 hours. After cooling, the reaction mixture was partitioned between ice-water (50 ml) and diethyl ether (100 ml). The organic layer was separated, washed with brine, dried over magnesium sulfate, and evaporated to give crude 2-chloro-2,2-diphenylacetyl chloride (6.16 g). A solution of 4-(methylamino)pyridine (1.97 g) in dry toluene (5 ml) was added dropwise to a solution of crude 2-chloro-2,2-diphenylacetyl chloride (6.16 g) in dry toluene (50 ml) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour, diluted with ethyl acetate (50 ml) and 1N sodium hydroxide solution (50 ml). The organic layer was separated, washed with 1N-sodium hydroxide solution (50 ml x 3), and evaporated to give crude N-(pyridine-4-yl)methyl-2-chloro-2,2-diphenylacetamide (9.06 g). A solution of the crude N-(pyridine-4-yl)methyl-2-chloro-2,2-diphenylacetamide (9.06 g) in 1N hydrochloric acid

2155320

(
(50 ml) was stirred at 70°C for 2 hours. After cooling, the solution was washed with diethyl ether (50 ml) and was made alkaline with 6N sodium hydroxide solution. The precipitated powder was collected by filtration to give N-(pyridine-4-yl)methyl-2-hydroxy-2,2-diphenylacetamide (6.37 g) as a colorless powder.

mp: 148-151 °C

IR(Nujol) : 3330, 1650, 1600, 760, 740, 690cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 4.33(2H, d, J=6.7Hz), 6.85(1H, s),

7.15-7.18(2H, m), 7.25-7.40(10H, m), 8.42-8.45(2H, m),

8.84(1H, t, J=6.3Hz)

MASS(m/z) : 183, 105

Preparation 2

A solution of N-(pyridine-4-yl)methyl-2-hydroxy-2,2-diphenylacetamide (80 g) and 4-methoxybenzyl chloride (47.2 g) in N,N-dimethylformamide (120 ml) was stirred at 65 °C for 1 hour. After cooling, the reaction mixture was diluted with acetone (500 ml) and diethyl ether (100 ml) and stirred under ice cooling for 20 minutes. The precipitated powder was collected by filtration to give 4-[(2-hydroxy-2,2-diphenylacetyl-amino)methyl]-1-(4-methoxybenzyl)pyridinium chloride (107.57 g) as a colorless powder.

mp: 205-208 °C

IR(Nujol) : 3250, 3050, 1650, 1610, 750, 700cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 3.76(3H, s), 4.55(2H, d, J=5.8Hz),

5.72(2H, s), 6.99(2H, d, J=6.7Hz), 7.00(1H, s),

2155320

7.25-7.40(10H, m), 7.53(2H, d, J=6.7Hz),

7.87(2H, d, J=6.7Hz), 9.13(2H, d, J=6.7Hz),

9.11(1H, t, J=5.9Hz)

MASS(m/z) : 183. 93

Preparation 3

A solution of 4-acetylaminoethylpyridine (7.00 g) and 4-methoxybenzyl chloride (6.8 ml) in acetone (100 ml) was stirred for 4 hours under reflux and then for 30 minutes under ice cooling. The precipitated powder was collected by filtration and washed with acetone to give hygroscopic 4-acetylamino-methyl-1-(4-methoxybenzyl)pyridinium chloride (10.88 g) which was used for next step reaction (Preparation 4) without further purification.

Preparation 4

To a solution of 4-acetylaminoethyl-1-(4-methoxybenzyl)pyridinium chloride (10.88 g) in methanol (200 ml) was added portionwise sodium borohydride (5.37 g) under ice cooling and the resulting solution was stirred at room temperature for 13 hours. Water (10 ml) was added to the reaction solution, and the solvent was distilled off. Ethyl acetate and water were added to the residue, and the organic layer was separated, washed with brine, dried over magnesium sulfate, and the solvent was evaporated. The residue was subjected to column chromatography on silicagel with an eluent of a mixture of methylene chlo-

2155320

(
ride and methanol (15:1) to give 4-acetylaminoethyl-1-(4-methoxybenzyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (7.27 g) as a pale yellow oil.

IR(film): 3300, 1650, 1610, 760 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ) : 1.98(s, 3H), 2.10(br s, 2H),

2.56(t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 2.95(br s, 2H), 3.52(s, 2H),

3.76(s, 2H), 3.80(s, 3H), 5.53(t, $J=1.5\text{Hz}$, 1H),

5.95(br s, 1H), 6.80-6.90(m, 2H), 7.20-7.30(m, 2H)

MASS(m/z) : 274(M^+), 215, 121

Preparation 5

4-Acetylaminoethyl-1-propylpyridinium iodide was obtained by reacting 4-acetylacetylpyridine as a raw material, in a similar manner to that of Preparation 3.

mp: 135-137 $^{\circ}\text{C}$ (washed with acetone)

IR(Nujol) : 3250, 1670, 1640, 760, 750 cm^{-1}

NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 0.87(t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.65-2.00(m, 2H),

1.97(s, 3H), 4.45-4.55(m, 4H), 7.96(d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H)

8.67(t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.98(d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H)

MASS(m/z) : 193(M^+), 149, 107

Preparation 6

4-Acetylaminoethyl-1-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine was obtained by reacting the compound obtained in Preparation 5 as a raw material, in a similar manner to that of Preparation 4.

2155320

IR(film) : 3300. 3050. 1650. 750cm

NMR(CDCl₃, δ) : 0.91(t, J=7.3Hz, 3H).

1.58(t, quartet, J=7.3Hz, J=5.7Hz, 2H), 1.99(s, 3H).

2.23(br s, 2H), 2.30-2.40(m, 2H), 2.56(t, J=5.7Hz, 2H)

2.95(d, J=1.6Hz, 2H), 3.79(d, J=5.4Hz, 2H).

5.54-5.57(m, 1H), 5.66(br s, 1H)

MASS(m/z) : 196(M⁺), 167, 96

Preparation 7

3-Acetylamino-1-ethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine was obtained as an oil by reacting 3-acetylaminoethyl-1-ethylpyridinium iodide as a raw material, in a similar manner to that of Preparation 4.

bp 150 °C/0.08mmHg (Kugelrohr)

IR(film) : 3270, 1640, 1540cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ) : 1.15(3H, t, J=7Hz, CH₃).

1.99(3H, s, COCH₃), 2.19(2H, m, NCH, CH₂CH=).

2.49(2H, quartet, J=7Hz, NCH, CH₃).

2.52(2H, t, J=6Hz, CH, CH, N).

2.72(2H, d, J=2.5Hz, NCH, C=).

3.78(2H, d, J=5.5Hz, CH, N), 5.65(1H, m, HC=).

5.8(1H, m, NH)

MASS(m/z) : 162(M⁺), 123, 110(base), 106

Preparation 8

4-Acetylaminoethyl-1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

2155320

(

was obtained via 4-acetylaminoethyl-1-benzyl-pyridinium bromide by reacting 4-acetylamino-methylpyridine and benzyl bromide as raw materials, in a similar manner to those of Preparations 3 and 4.

IR(Film) : 3250, 1650, 740, 700 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ) : 1.98(s, 3H), 2.00-2.15(m, 2H),

2.15-2.35(m, 2H), 2.97(br s, 2H), 3.45(s, 2H),

3.95-4.00(m, 2H), 5.53(br s, 1H), 5.84(br s, 1H),

7.20-7.40(m, 5H)

MASS(m/z) : 244(M^+), 185, 172

Preparation 9

A solution of 4-acetylaminoethyl-1-(4-methoxybenzyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (5.00 g) and 6N aqueous solution of sodium hydroxide (16 ml) in methanol (32 ml) was refluxed for 23 hours, and then the solvent was evaporated. Ethyl acetate and 1N sodium hydroxide aqueous solution were added to the residue. The organic layer was separated, washed with brine, dried over magnesium sulfate, and the solvent was evaporated. The residue was subjected to column chromatography on silicagel with an eluent of a mixture of methylene chloride and methanol (10:1 - 2:1) to give 4-aminomethyl-1-(4-methoxybenzyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (2.31 g) as an oil.

IR(film) : 3370, 1610, 760, 730 cm^{-1}

2155320

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.84 (br s, 2H), 2.13 (br s, 2H),
2.57 (t, $J=5.8\text{ Hz}$, 2H), 2.99 (br s, 2H), 3.20 (br s, 2H),
3.53 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.53-5.57 (m, 1H),
6.80-6.90 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 2H)
 MASS (m/z) : 232 (M^+), 202, 121

Preparation 10

4-Aminomethyl-1-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine was obtained by reacting 4-acetylaminoethyl-1-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine as a raw material, in a similar manner to that of Preparation 9.

bp: 140-150 $^{\circ}\text{C}$ /10mmHg (Kugelrohr)

IR (Film) : 3270, 1600 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 0.92 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 1.10-1.70 (br s, 2H),
1.55 (t, quartet, $J=7.3\text{ Hz}$, $J=5.7\text{ Hz}$, 2H),
2.14 (d, $J=1.6\text{ Hz}$, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H),
2.57 (t, $J=5.7\text{ Hz}$, 2H), 2.96-3.00 (m, 2H), 3.10 (s, 2H),
5.53-5.57 (m, 1H)

MASS (m/z) : 154 (M^+), 125, 96

Preparation 11

4-Aminomethyl-1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine was obtained by reacting 4-acetylaminoethyl-1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine as a raw material, in a similar manner to that of Preparation 9.

IR (Film) : 3370, 3270, 1600, 740, 700 cm^{-1}

2155320

(
NMR(CDCl₃, δ) : 1.61(s, 2H), 2.13(br s, 2H),
2.58(t, J=5.8Hz, 2H), 2.95-3.05(m, 2H), 3.20(br s, 2H)
3.59(s, 2H), 5.50-5.55(m, 1H), 7.20-7.37(m, 5H)
MASS(m/z) : 202(M⁺), 172, 97

Preparation 12

3-Aminomethyl-1-ethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine was obtained by reacting 3-acetylaminoethyl-1-ethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine as a raw material, in a similar manner to that of Preparation 9.

bp: 100-105 °C/8.5mmHg (Kugelrohr)

IR(Nujol) : 3450, 3370, 3280, 3200cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ) : 1.14(3H, t, J=7Hz, CH₃),

1.61(2H, s, NH₂), 2.21(2H, m, CH₂CH₂CH=),

2.47(2H, quartet, J=7Hz, NCH₂CH₃),

2.49(2H, t, J=6Hz, NCH₂CH₂CH=), 2.93(2H, m, CH₂N),

3.20(2H, m, CH₂N), 5.62(1H, m, CH=)

MS(m/z) : 140(M⁺), 123(base), 110, 108

Preparation 13

Acetic anhydride (17.5 ml) was added to a stirred solution of 3-aminomethylpyridine (10.0 g) in acetic acid (30 ml) at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes and concentrated in vacuo to afford 3-acetylaminoethylpyridine as a crude oil, which was converted

2155320

(
to 3-acetylaminoethyl-1-ethylpyridinium iodide by reacting with
ethyl iodide in a similar manner to that of Preparation 3, and
then crystallized from a mixture of n-hexane and ethyl acetate to
give pale yellow crystals.

mp: 110-111 °C

IR(Nujol) : 3420, 3260, 1640cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.54(3H, t, J=7.5Hz, CH₃),

1.93(3H, s, COCH₃), 4.44(2H, d, J=6Hz, CH₂NCO),

4.64(2H, quartet, J=7.5Hz, NCH₂CH₃),

8.12(1H, t, J=7.5Hz, pyridinium H),

8.43(1H, d, J=7.5Hz, pyridinium H),

8.59(1H, t, J=6Hz, NH), 9.0(2H, m, pyridinium H)

MASS(m/z) : 135, 107

Preparation 14

A mixture of ethyl 3,3-diphenyl-2-propenoate (4.28 g) in
3N-sodium hydroxide aqueous solution (28 ml) and ethanol (50 ml)
was allowed to stand overnight at room temperature and stirred at
50°C for 2 hours. Ethyl acetate and brine were added to the mix-
ture and the resulting solution was acidified with concentrated
hydrochloric acid. The organic layer was separated, dried over
magnesium sulfate, and the solvent was evaporated in vacuo to
give 3,3-diphenyl-2-propenoic acid.

mp: 158-161 °C (washed with ethyl acetate)

2155320

IR(Nujol) : 1690, 1660, 1610, 720, 700cm⁻¹

NMR(CDC1₃, δ) : 6.32(s, 1H), 7.10-7.40(m, 10H)

MASS(m/z) : 224(M⁺), 179, 165

Example 1

To a solution of 4-[(2-hydroxy-2,2-diphenylacetyl-amino)methyl]-1-(4-methoxybenzyl)pyridinium chloride (100 g) in methanol (800 ml) was added portionwise sodium borohydride (32.7 g) at 10 - 20 °C in a nitrogen atmosphere. The resulting solution was stirred at room temperature for 1 hour, and then the mixture was evaporated. Ethyl acetate (12) and water (500 ml) were added to the residue, and the organic layer was separated, washed with water (500 ml), brine (500 ml), dried over magnesium sulfate, and evaporated to give N-[1-(4-methoxybenzyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]methyl-2-hydroxy-2,2-diphenylacetamide as crude oil. A mixture of the crude oil and 1-chloroethyl chloroformate (25 ml) in methylene chloride (700 ml) was refluxed for 1 hour. Methanol (350 ml) was added to the mixture. The solution was refluxed for 30 minutes, and the solvent was evaporated. The residue was treated with 4N-hydrogen chloride in ethyl acetate, crystallized and recrystallized from ethanol to give N-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-methyl-2-hydroxy-2,2-diphenylacetamide hydrochloride as colorless crystals (41.64).

mp: 222-224 °C

IR(Nujol) : 3350, 1650, 750, 730, 690cm⁻¹

2155320

(
NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.15(2H, br s), 3.10(2H, t, J=5.9Hz),
5.34(2H, br s), 3.70(2H, d, J=5.5Hz), 5.41(1H, br s),
6.82(1H, s), 7.20-7.45(10H, m), 8.34(1H, t, J=5.5Hz),
9.15(2H, br s)
MASS(m/z) : 322(M⁺), 183, 95

Example 2

2-Hydroxy-2,2-diphenyl-N-[(1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl)methyl]acetamide (1.00 g) was hydrogenated over 10 % palladium on carbon in methanol. After the catalyst was removed by filtration, the filtrate was evaporated in vacuo and recrystallized from ethanol to give 2-hydroxy-2,2-diphenyl-N-[(piperidine-4-yl)methyl]acetamide hydrochloride (0.35 g).

mp: 251-253 °C

IR(Nujol) : 3360, 2470, 1650, 1600, 150, 130, 700cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.10-1.40(m, 2H), 1.50-1.80(m, 3H),

2.65-2.90(m, 2H), 2.90-3.10(m, 2H), 3.10-3.30(m, 2H),

6.75(s, 1H), 7.20-7.45(m, 10H), 8.28(br s, 1H),

8.89(br s, 2H)

MASS(m/z) : 324(M⁺), 183, 105

Elemental analysis: C₁₈H₂₀N₂O₂·HCl

Calculated value: C 66.56, H 6.98, N 7.76

Actual value: C 67.04, H 7.09, N 7.76

Example 3

2155320

2-Hydroxy-N-[[1-methylpiperidine-4-yl)methyl]-2,2-diphenylacetamide hydrochloride was obtained by reacting N-[[1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-yl)methyl]-2-hydroxy-2,2-diphenylacetamide as a raw material, in a similar manner to that of Example 2.

mp: 237-239 °C

IR(Nujol) : 3430, 3150, 1670, 1590, 770, 710, 700cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.20-1.50(m, 1H), 1.60-1.80(m, 2H),

2.20-3.20(m, 8H), 2.68(s, 3H), 6.73(s, 1H),

7.20-7.35(m, 10H), 8.30(br s, 1H), 9.70-9.90(br s, 1H)

MASS(m/z) : 336(M⁺), 183, 105

Elemental analysis: C₂₁H₂₆N₂O₂·HCl

Calculated value: C 67.28, H 7.28, N 7.47

Actual value: C 67.64, H 7.56, N 7.53

Example 4

A solution of 2,2-diphenyl-2-hydroxy-N-[[1-(4-methoxybenzyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-yl)methyl]acetamide (1.03 g) and benzyl chloroformate (0.437 g) in 1,2-dichloroethane (10 ml) was stirred at room temperature for 4 hours, diluted with water, and extracted with methylene chloride. The extract was dried over magnesium sulfate, evaporated in vacuo, and chromatographed over silica gel using methylene chloride-methanol as an eluent to afford N-[[1-benzoyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-yl)methyl]-2,2-diphenyl-2-hydroxy-acetamide

2155320

(0.797 g) as an oil.

IR(film): 3390, 1690, 1670 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ): 1.99(2H, br s, $-\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$),

3.52(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCOO}$), 3.76(1H, s, OH),

3.90(4H, m, $-\text{CHCH}_2\text{NCOO}$ and CONCH_2), 5.13(2H, s, OCH_2),

5.37(1H, br s, $-\text{CH}$), 9.49(1H, m, CONH),

7.3-7.5(15H, m, aromatic H)

MASS(m/z): 183, 105, 91, 77

Example 5

A mixture of N-[[1-(4-methoxybenzyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-yl]methyl]-2,2-diphenyl-2-hydroxy acetamide (2.77 g) and 1-chloroethyl chloroformate (0.75 ml) in 1,2-dichloroethane (55 ml) was refluxed for 30 minutes. Methanol (50 ml) was added to the mixture, and the solution was refluxed for 1 hour and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel with a mixture of dichloromethane and methanol (10:1), methanol, and then a mixture of methanol and 28 % ammonia water (10:1), successively, as an eluent. The eluate was evaporated. The residue was treated with 4N-hydrogen chloride in ethyl acetate, crystallized, and recrystallized from methanol and ethyl acetate to give N-[[1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-yl]methyl]-2,2-diphenyl-2-hydroxy acetamide hydrochloride as colorless crystals (1.33 g).

mp: 223-224 $^{\circ}\text{C}$

IR(Kujol): 3350, 1650, 150, 130, 890 cm^{-1}

2155320

NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.15(br s, 2H), 3.10(t, J=5.9Hz, 2H),
3.34(br s, 2H), 3.70(d, J=5.5Hz, 2H), 5.41(br s, 1H),
6.82(s, 1H), 7.20-7.45(m, 10H), 8.34(t, J=5.5Hz, 1H),
9.15(br s, 2H)
MASS(m/z) : 322(M⁺), 183, 95

Example 6

A solution of N-[[1-benzyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-yl]methyl]-2,2-diphenyl-2-hydroxyacetamide (156 mg) in 25 % hydrogen bromide-acetic acid solution (1.86 ml) was stirred for 30 minutes under ice cooling and for 3 hours at room temperature, and then evaporated in vacuo. The residue was partitioned between diisopropyl ether and water. The aqueous layer was separated, basified with 1N sodium hydroxide solution, and extracted with methylene chloride. The methylene chloride layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate, evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel using methylene chloride-methanol as an eluent to afford 2,2-diphenyl-2-hydroxy-N-[(1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-yl)methyl]acetamide (85 mg) as a colorless powder, which was recrystallized with ethanol.

mp: 151-153 °C

Elemental analysis:

Calculated value: C 74.51, H 6.88, N 8.69

Actual value: C 74.59, H 7.05, N 8.74

IR(Nujol) : 3380, 3300, 1570cm⁻¹

2155320

NMR(CCl₄, δ) : 1.95(2H, m, -CCH₂CH₂NH),

2.85(2H, t, J=5.5Hz, CH₂CH₂NH),

3.23(2H, br s, -CCH₂NH), 3.35(2H, br, -NH and OH),

3.84(2H, d, J=5.5Hz, CONHCH₂), 5.44(1H, br s, -CH),

6.70(1H, t, J=5.5Hz, CONH),

7.25-7.5(10H, m, aromatic H)

MASS(m/z) : 322(M⁺), 183(base), 105(base), 96(base)

Example 7

To a solution of N-[(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)methyl]-2,2-diphenyl-2-hydroxy acetamide (6.00 g) in methanol (60 ml) was added a solution of methanol (20 ml) at room temperature. The resulting solution was evaporated in vacuo and the residue was crystallized and recrystallized from ethanol to give N-[(1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-yl)methyl]-2,2-diphenyl-2-hydroxyacetamide methanesulfonate as colorless crystals (6.66 g).

mp: 195-197 °C

IR(Nujol) : 3400, 1670, 1590, 780, 750, 740, 700cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.14(br s, 2H), 2.31(s, 3H),

3.14(t, J=6.1Hz, 2H), 3.51(br s, 2H),

3.71(d, J=6.1Hz, 2H), 5.40(br s, 1H), 6.81(s, 1H),

7.20-7.41(m, 10H), 8.36(t, J=6.1Hz, 1H),

8.65(br s, 2H)

MASS(m/z) : 323(M⁺)

Elemental analysis: C₁₈H₁₈N₂O₄·CH₃SO₃H

2155320

Calculated value: C 60.27, H 6.26, N 6.69, S 7.86

Actual value: C 60.32, H 6.32, N 6.62, S 7.86

Example 8

A mixture of N-(1-ethoxycarbonylpiperidine-4-yl)-2,2-diphenylacetamide (4.00 g) and potassium hydroxide (2.0 g) in methyl cellosolve (30 ml) was refluxed for 3.5 hours. Ethyl acetate (100 ml) and water (300 ml) were added to the mixture and resulting solution was separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (100 ml x 3). The combined organic layers were evaporated in vacuo and treated with 4N hydrogen chloride in ethyl acetate to give N-(piperidine-4-yl)-2,2-diphenylacetamide hydrochloride.

mp: 233-235 °C (washed with ethyl acetate)

IR(Nujol) : 3500, 3300, 1630, 740, 720 cm⁻¹

¹HMR(DMSO-d₆) : 1.45-1.75(m, 2H), 1.75-2.00(m, 2H),

2.80-3.10(m, 2H), 3.10-3.25(m, 2H), 3.70-3.95(m, 1H)

4.97(s, 1H), 7.10-7.40(m, 10H), 8.55(d, J=7.4Hz, 1H),

8.86(br s, 2H)

MASS(m/z) : 294(M⁺), 227, 167, 127

Elemental analysis: C₁₇H₁₈N₂O-7Cl

Calculated value: C 65.41, H 7.22, N 8.03

Actual value: C 65.67, H 7.32, N 8.12

Example 9

2-Hydroxy-N-(piperidine-4-yl)-2,2-diphenylacetamide hydrochloride was obtained by reacting N-(1-ethoxycarbonylpiperidin-4-yl)-2-hydroxy-2,2-diphenylacetamide as a raw material, in a similar manner to that of Example 8.

mp: 193-195 °C (washed with acetone)

IR(Nujol) : 3300, 2700, 2600, 2470, 1660, 770, 750, 730, 700

cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.60-2.00(m, 4H), 2.75-3.05(m, 2H),

3.05-3.30(m, 2H), 3.75-4.00(m, 1H), 6.77(s, 1H),

7.20-7.95(m, 10H), 8.15(d, J=7.7Hz, 1H),

8.94(br s, 1H), 9.10(br s, 1H)

MASS(m/z) : (no M⁺) , 183, 105

Elemental analysis: C₁₇H₁₈N₂O₂·HCl

Calculated value: C 64.67, H 6.76, N 7.94, Cl 10.05

Actual value: C 64.79, H 6.93, N 7.92, Cl 9.98

Example 10

A solution of N-(pyridine-4-yl)methyl-2-hydroxy-2,2-diphenylacetamide (2.00 g) and methyl iodide (1.6 ml) in acetone (100 ml) was refluxed for 3 hours and evaporated to give 1-methyl-4-[(2-hydroxy-2,2-diphenylacetyl-amino)-methyl]pyridinium iodide as a crude oil. The oil was dissolved in methanol (50 ml), and sodium borohydride (0.95 g) was added to the solution. The resulting mixture was stirred for 1 hour at room temperature, and then evaporated. The residue was partitioned between ethyl ace-

2155320

late and 1N sodium hydroxide solution. The organic layer was separated, washed with water, brine, dried over magnesium sulfate, and evaporated. The residue was treated with 4N-hydrogen chloride in ethyl acetate, crystallized and recrystallized from 2-propanol and methanol to give N-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-yl)methyl-2-hydroxy-2,2-diphenylacetamide (0.41 g).

mp: 173-174 °C

IR(Nujol) : 3340, 3200, 2550, 1660, 1770, 750, 720, 700cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.00-2.50(2H, m), 2.80-3.90(4H, m),

2.73(3H, s), 3.72(2H, d, J=6.1Hz), 5.38(1H, s),

6.82(1H, s), 7.20-7.40(10H, m), 8.37(1H, t, J=6.1Hz)

10.77(1H, br s)

MASS(m/z) : 336(M⁺), 183, 109

Example 11

N-(1-ethylpyridinio-4-yl)methyl-2-hydroxy-2,2-diphenylacetamide iodide was obtained by reacting N-(pyridine-4-yl)methyl-2-hydroxy-2,2-diphenylacetamide and methyl iodide as raw materials, in a similar manner to that of Example 10.

mp: 123-124 °C

IR(Nujol) : 3350, 1650, 1780, 740, 720, 700cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.52(t, J=7.2Hz, 3H), 4.57(q, J=7.2Hz, 2H)

4.60(d, J=6.0Hz, 2H), 7.00(s, 1H), 7.20-7.50(m, 10H),

7.85(d, J=6.6Hz, 2H), 9.01(d, J=6.6Hz, 2H).

9.13(t, J=6.0Hz, 1H)

MASS(m/z) : (no M⁺) . 183. 105

Example 12

A mixture of 2-hydroxy-2,2-diphenyl-N-[(1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-yl)methyl]acetamide hydrochloride (0.70 g) and sodium cyanoborohydride (0.18 g) in dry methanol (15 ml) and dry acetone (5 ml) was stirred for 4 days at room temperature, and then the mixture was evaporated in vacuo. Ethyl acetate and 1N sodium hydroxide solution were added to the residue. The organic layer was separated, washed with brine, dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo. The residue was treated with 4N-hydrogenchloride in 1,4-dioxane, and crystallized to give 2-hydroxy-N-[(1-isopropyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-yl)methyl]-2,2-diphenylacetamide hydrochloride (0.58 g).

mp: 126-127 °C (washed with 1,4-dioxane)

IR(Nujol) : 3250, 1860, 760, 700cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.26(d, J=6.6Hz, 6H), 2.05-2.25(m, 1H).

2.30-2.60(m, 1H), 2.75-3.10(m, 1H), 3.25-3.50(m, 2H).

3.58(br s, 2H), 3.73(d, J=6.0Hz, 2H), 5.42(s, 1H).

6.83(br s, 1H), 7.15-7.60(m, 10H), 8.36(t, J=6.0Hz, 1H)

10.30(br s, 1H)

Elemental analysis: C₂₂H₂₆N₂O₂·HCl·1/2H₂O

Calculated value: C 67.39, H 7.38, N 8.83, Cl 8.85

2155320

Actual value: C 67.40, H 7.84, N 6.58, Cl 8.35

Example 13

N-(1-ethylpiperidine-4-yl)-2-hydroxy-2,2-diphenylacetamide fumarate was obtained by reacting N-(piperidine-4-yl)-2-hydroxy-2,2-diphenylacetamide as a raw material, in a similar manner to that of Example 12.

mp: 197-199 °C (recrystallization from isopropyl alcohol)

IR(Nujol) : 3420, 2350, 1670, 750, 700, 670cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.05(t, J=7.2Hz, 3H), 1.45-1.65(m, 4H),

2.15-2.40(m, 2H), 2.54(q, J=7.2Hz, 2H),

2.85-3.05(m, 2H), 3.55-3.75(m, 1H), 6.50(s, 1H),

7.20-7.40(m, 1H), 7.96(d, J=6.0Hz, 1H)

Elemental analysis: C₂₁H₂₄N₂O·1/2C₄H₄O₄·1/2H₂O

Calculated value: C 68.13, H 7.21, N 6.91

Actual value: C 67.87, H 7.41, N 6.67

Example 14

N-(1-isopropylpiperidine-4-yl)-2,2-diphenylacetamide fumarate was obtained by reacting N-(piperidine-4-yl)-2,2-diphenylacetamide hydrochloride as a raw material, in a similar manner to that of Example 12.

mp: 175-177 °C (washed with acetone)

IR(Nujol) : 3200, 2650, 2500, 1660, 790, 770, 740, 700cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.13(d, J=6.6Hz, 6H), 1.45-1.75(m, 2H),

1.75-2.00(m, 2H), 2.65-2.90(m, 2H), 3.00-3.25(m, 3H),

3.65-3.90(m, 1H), 4.93(s, 1H), 6.54(s, 3H),

7.10-7.35(m, 10H), 8.43(d, J=7.3Hz, 1H)

MASS(m/z) : 336(M⁺), 321, 167

Elemental analysis: C₂₂H₂₂N₂O₃/2(C₈H₈O₂)

Calculated value: C 65.87, H 6.71, N 5.49

Actual value: C 65.60, H 6.84, N 5.57

Example 15

N-(1-ethylpiperidine-4-yl)-2,2-diphenylacetamide fumarate was obtained by reacting N-(piperidine-4-yl)-2,2-diphenylacetamide hydrochloride as a raw material, in a similar manner to that of Example 12.

mp: 179-181 °C (washed with acetone)

IR(Kujol) : 3250, 1690, 1760, 790, 760, 740cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.05(t, J=7.2Hz, 3H), 1.30-1.60(m, 2H),

1.70-1.85(m, 2H), 2.25-2.40(m, 2H),

2.55(q, J=7.2Hz, 2H), 2.90-3.10(m, 2H),

3.40-3.55(m, 1H), 4.91(s, 1H), 6.55(s, 2H),

7.20-7.30(m, 10H), 8.34(d, J=7.4Hz, 1H)

MASS(m/z) : 322(M⁺), 307, 167, 111

Elemental analysis: C₂₂H₂₂N₂O₃·C₈H₈O₂·1/2H₂O

Calculated value: C 67.10, H 6.98, N 6.26

Actual value: C 66.78, H 6.97, N 6.05

Example 16

A mixture of benzylic acid (2.21 g) and 1,1'-carbonyl-diimidazole (1.73 g) in dry dichloromethane (45 ml) was stirred for 2.5 hours at room temperature. Then 4-aminomethyl-1-(4-methoxybenzyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (2.25 g) in dry dichloromethane (20 ml) was added dropwise over 20 minutes. The mixture was stirred for 45 minutes at room temperature and evaporated. Ethyl acetate and 1N sodium hydroxide were added to the residue. The organic layer was separated, washed twice with water, dried over magnesium sulfate, and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel with a mixture of dichloromethane and methanol (10:1) as an eluent to give N-[[1-(4-methoxybenzyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-yl]methyl]-2,2-diphenyl-2-hydroxyacetamide (3.47 g) as a pale yellow oil.

IR(CHCl₃) : 3370, 1660, 1610, 750, 730, 700cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ) : 2.02(br s, 2H), 2.52(t, J=5.8Hz, 2H),

2.91(br s, 2H), 3.50(s, 2H), 3.80(s, 3H),

4.10(br s, 1H), 4.14(s, 2H), 5.39(br s, 1H),

6.39(br s, 1H), 6.85(d, J=12.7Hz, 2H),

7.20-7.50(m, 12H)

MASS(m/z) : 442(M⁺), 202, 121

Example 17

N-[[1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-yl]methyl]-2,2-diphenyl-2-hydroxyacetamide oxalate was obtained by reacting benzylic acid and 1-methyl-4-aminomethyl-1,2,3,6-tetrahydropyri-

2155320

(
dine as raw materials, in a similar manner to that of Example 16.

mp: 13-190 °C

IR(Nujol) : 1650, 1600, 770, 150, 730, 700cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.09(br s, 2H), 2.50(s, 3H).

2.81(t, J=5.9Hz, 2H), 3.19(br s, 2H),

3.68(d, J=6.0Hz, 2H), 4.98(br, 2H), 5.37(s, 1H),

7.20-7.45(m, 1H), 8.26(t, J=6.0Hz, 1H)

MASS(m/z) : 336(M⁺), 215, 183, 109

Example 18

2-Hydroxy-2,2-diphenyl-N-[(1-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-yl)methyl]acetamide hydrochloride was obtained by reacting benzylic acid and 1-propyl-4-aminomethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine as raw materials, in a similar manner to that of Example 16.

mp: 96-98 °C (recrystallization from a mixture of
ethyl acetate-methanol-diisopropyl ether)

IR(Nujol) : 3250, 1660, 770, 740, 700cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.89(t, J=7.3Hz, 3H), 1.60-1.80(m, 2H),

2.00-2.55(m, 2H), 2.90-4.20(m, 8H), 5.89(br s, 1H),

6.82(s, 1H), 7.20-7.45(m, 10H), 8.37(t, J=6.1Hz, 1H),

10.50(br s, 1H)

MASS(m/z) : 364(M⁺), 335, 183, 137

Elemental analysis: C₂₀H₂₂N₂O₂·HCl

Calculated value: C 68.80, H 7.41, N 8.77, Cl 9.57

Actual value: C 66.77, H 7.76, N 6.44, Cl 8.57

Example 19

N-[(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-yl)methyl]-2-hydroxy-2,2,-diphenylacetamide hydrochloride was obtained by reacting benzylic acid and 1-benzyl-4-aminomethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine as raw materials, in a similar manner to that of Example 16.

mp: 139-141 °C (recrystallization from a mixture of methanol-ethyl acetate-diisopropyl ether)

IR(Nujol) : 3450, 3200, 2570, 1660, 750, 710, 680cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.00-2.50(m, 2H), 2.70-3.50(m, 2H),

3.50(br s, 2H), 3.72(d, J=6.0Hz, 2H), 4.30(s, 2H),

5.38(s, 1H), 6.81(s, 1H), 7.25-7.63(m, 15H),

8.38(t, J=6.0Hz, 1H), 10.92(br s, 1H)

Elemental analysis: C₂₁H₂₂N₂O₂·HCl

Calculated value: (as 0.8 H₂O)

C 69.98, H 6.66, N 6.05, Cl 7.65

Actual value: C 69.94, H 6.67, N 5.94, Cl 7.63

Example 20

N-[(1-ethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-3-yl)methyl]-2,2-diphenyl-2-hydroxyacetamide 1/2 fumarate was obtained by reacting benzylic acid and 1-ethyl-3-aminomethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine as raw materials, in a similar manner to that of Example 16.

mp: 185-188 °C (recrystallization from isopropyl alcohol)

IR(Nujol) : 3400, 2750-2600, 1675, 1580 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ) : 1.02(3H, t, J=7Hz, CH₃).

2.09(2H, m, -CH₂CH₂CH₃), 2.45-2.65(4H, m, NCH₂ × 2).

2.92(2H, s, -CCN₂N), 3.68(2H, m, CCNCH₂).

5.52(1H, br s, -CH), 6.51(2H, s, fumaric acid-CH).

7.25-7.4(10H, m, aromatic H), 8.21(1H, br s, CONH)

MASS(m/z) : 350(M⁺), 183, 124(base), 105

Elemental analysis: C₂₂H₂₂N₄O₄ · 1/2C₂H₄O₂

Calculated value: C 70.57, H 6.91, N 6.86

Actual value: C 70.36, H 7.11, N 6.72

Example 21

To a mixture of 4,4'-difluorobenzophenone (2.0 g) and zinc iodide (0.1 g) in dry dichloromethane (15 ml) was added trimethylsilyl cyanide (1.35 ml) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 40 hours at the same temperature, and then the solvent was evaporated in vacuo. Concentrated hydrochloric acid (30 ml) was added to the residue and the mixture was stirred at 90 °C for 14 hours. The mixture was partitioned between ethylacetate and water. The organic layer was separated and evaporated in vacuo. The residue was partitioned between diisopropylether and 1N aqueous sodium hydroxide. The organic layer was washed with 1N aqueous sodium hydroxide three times. The combined aqueous layers were acidified with concentrated hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate twice.

2155320

The combined organic layers were washed with water and brine, dried over magnesium sulfate and evaporated in vacuo to give crude 4,4'-difluorobenzilic acid (0.90 g). To a solution of this crude 4,4'-difluorobenzilic acid (0.80 g) and N,N'-carbonyl-diimidazole (0.60 g) in dry dichloromethane was added dropwise a solution of 4-aminomethyl-1-ethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (0.60 g) in dichloromethane at room temperature.

The resulting mixture was stirred at room temperature, evaporated in vacuo. The residue was partitioned between ethylacetate and 1N aqueous sodium hydroxide. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel and then on alumina and treated with 4N hydrogenchloride in ethylacetate to give 2,2-bis(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-N-[(1-ethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-yl)methyl]acetamide hydrochloride.

mp: 155-157 °C (washed with diisopropyl ether)

IR(Nujol) : 3350, 3270, 2500, 1860, 1600, 820, 770cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.24(t, J=7.2Hz, 3H), 2.00-2.45(m, 2H),

2.85-3.80(m, 6H), 3.09(quartet, J=7.2Hz, 2H),

5.39(s, 1H), 6.96(s, 1H), 7.10-7.20(m, 4H),

7.35-7.45(m, 4H), 8.48(br s, 1H), 10.21(br s, 1H)

MASS(m/z) : 386(M⁺), 371, 219, 123, 110

Elemental analysis: C₂₂H₂₂N₂O₂F₂·HCl·1/3H₂O

Calculated value: C 61.61, H 6.03, N 6.53, Cl 8.27

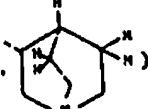
Actual value: C 61.69, H 6.09, N 6.54, Cl 8.27

Example 22

A solution of 3-amino-1-azabicyclo[2.2.2]octane in benzene (12 ml) was added dropwise to a stirred solution of 2-chloro-2,2-diphenylacetyl-chloride (6.30 g) in benzene (17 ml)-n-hexane (11 ml) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 3 hours and 30 minutes at room temperature and partitioned between toluene and water. The organic layer was extracted twice with 1N hydrochloric acid and the aqueous layers were combined, washed with diethyl ether, stirred at 70 °C for 1 hour, cooled with ice water, basified with 5 % sodium hydroxide aqueous solution, and extracted twice with ethyl acetate. The ethyl acetate layers were combined, washed with brine, dried over sodium sulfate, and evaporated in vacuo. The residue was washed with diisopropyl ether to afford a colorless powder (2.90 g), which was converted to the hydrochloride in a usual manner. The hydrochloride was recrystallized from ethanol to afford N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl)-2,2-diphenyl-2-hydroxyacetamide hydrochloride as a colorless powder.

mp: 261-265 °C (dec.)

IR(Kujol) : 3300, 2800-2300, 1660cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆) : 1.6-2.1 (5H, m, ) ,

3.05-3.6 (8H, m, N(CH₂)), 4.15 (1H, m, CONH),

6.87 (1H, s, OH), 7.25-7.45 (10H, m, aromatic H).

2155320

(

8.59(1H, d, J=7Hz, CONH), 10.36(1H, br s, HCl)

MASS(m/z) : 336(M⁺), 183(base), 105

Elemental analysis: C₁₁H₁₃N₃O₃·HCl

Calculated value: C 67.64, H 6.76, N 7.51

Actual value: C 67.67, H 7.10, N 7.31

Example 23

N-(1-ethoxycarbonylpiperidine-4-yl)-2-hydroxy-2,2-diphenyl acetamide was obtained by reacting 4-amino-1-ethoxycarbonylpiperidine and benzoic acid as raw materials, in a similar manner to that of Example 16.

mp: 128-131 °C (washed with n-hexane)

IR(Nujol) : 3300, 1650, 1620, 160, 740, 720cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ) : 1.00-1.41(m, 2H), 1.23(t, J=7.1Hz, 3H),

1.70-2.00(m, 2H), 2.75-3.00(m, 2H), 3.30-4.20(m, 3H),

4.08(q, J=7.1Hz, 2H), 8.67(d, J=8.0Hz, 1H),

8.93(s, 1H), 7.20-7.50(m, 10H)

MASS(m/z) : 382(M⁺), 370, 218, 183

Example 24

2,2-Diphenyl-2-hydroxy-N-[2-(1-methylpiperidine-4-yl)-ethyl]acetamide fumarate was obtained by reacting 4-(2-aminoethyl)-1-methylpiperidine and benzoic acid as raw materials, in a similar manner to that of Example 16. The residue was chromatographed over silica gel using chloroform - methanol as an eluent to afford white powder.

mp: 151-152 °C

IR(Nujol) : 3160, 3250, 3200, 2740-2100, 1700, 1670cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.15-1.45(5H, m, CH and CH₂ × 2),

1.7(2H, m, CH₂), 2.35(2H, m, CH₂), 2.45(3H, s, CH₃),

3.0-3.2(4H, m, CH₂ × 2), 6.50(2H, s, HC=CH),

7.2-7.4(11H, m, aromatic H and OH),

8.15(1H, t, J=6Hz, NH)

MASS(m/z) : 352(M⁺), 337, 183(base)

Elemental analysis: C₂₁H₂₂N₂O₂·C₁₂H₁₀O.

Calculated value: C 66.65, H 6.88, N 5.98

Actual value: C 67.02, H 7.05, N 5.94

Example 25

N-[(1-ethylpiperidine-3-yl)methyl]-2,2-diphenyl-2-hydroxyacetamide hydrochloride as a colorless crystallization was obtained by reacting 3-aminomethyl-1-ethylpiperidine and benzylic acid as raw materials, in a similar manner to that of Example 16.

free base:

IR(Nujol) : 3310, 2800-2300, 1660cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ) : 0.85(1H, m, piperidine H),

1.00(3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.5-1.95(6H, m, piperidine H)

2.30(2H, quartet, J=7Hz, NCH₂CH₃),

2.7(2H, m, piperidine H), 3.1-3.35(2H, m, CONCH₂),

4.15(1H, br, OH), 6.86(1H, br t, NH),

7.25-7.53(10H, m, aromatic H)

2155320

(
MASS(m/z) : 352(M⁺), 337, 183, 105(base)

hydrochloride:

mp: 181-182 °C (recrystallization from isopropyl alcohol)

IR(Nujol) : 3360, 3220, 2660, 2570, 1655cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.05(1H, m, piperidine H),

1.16(3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.75(3H, m, piperidine H),

2.1(1H, m, piperidine H), 2.45(1H, m, piperidine H),

2.7(1H, m, piperidine H),

2.95-3.35(6H, m, NCH₂CH₂, piperidine H, and CONCH₃),

6.79(1H, s, OH), 7.2-7.45(10H, m, aromatic H),

8.40(1H, t, J=6Hz, NH), 10.2(1H br, HCl)

MASS(m/z) : 352(M⁺), 337, 183, 105(base)

Elemental analysis: C₂₃H₂₈N₂O₃·HCl

Calculated value: C 67.94, H 7.52, N 7.70

Actual value: C 67.76, H 7.68, N 7.15

Example 26

2-Hydroxy-N-[2-(1-methylpyrrolidine-2-yl)ethyl]-2,2-diphenylacetamide hydrochloride was obtained by reacting 2-(2-aminoethyl)-1-methylpyrrolidine and benzoic acid as raw materials in a similar manner to that of Example 16.

mp: 155-157 °C (recrystallization from a mixture of ethanol and ethyl acetate)

IR(Nujol) : 3400, 3180, 2620, 1660, 770cm⁻¹

(
 NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.40-1.95(m, 4H), 1.95-2.25(m, 2H),
 2.64(s, 3H), 2.75-3.10(m, 2H), 3.10-3.25(m, 2H),
 3.35-3.55(m, 1H), 6.76(v, 1H), 7.20-7.50(m, 10H),
 8.38(br s, 1H), 10.36(br s, 1H)

MASS(m/z) : 338(M⁺), 323, 183, 155, 84

Elemental analysis: C₂₁H₂₂N₂O₂·HCl

Calculated value: C 67.28, H 7.26, N 7.47, Cl 9.46

Actual value: C 67.29, H 7.53, N 7.46, Cl 9.44

Example 27

N-[(1-ethoxycarbonylpiperidine-4-yl)-2,2-diphenylacetamide
 was obtained by reacting 4-amino-1-ethoxycarbonylpiperidine and
 benzoic acid as raw materials, in a similar manner to that of
 Example 16.

mp: 163-165 °C (washed with n-hexane)

IR(Nujol) : 3300, 1650, 770, 750, 730, 700cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ) : 1.10-1.35(m, 5H), 1.80-2.00(m, 2H),

2.80-2.95(m, 2H), 3.90-4.15(m, 5H), 4.90(s, 1H),

5.52(d, J=7.5Hz, 1H), 7.20-7.40(m, 10H)

MASS(m/z) : 368(M⁺), 199

Example 28

N-[(1-ethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-yl)methyl]-3,3-
 diphenylpropionamide oxalate was obtained by reacting 4-amino-
 methyl-1-ethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and diphenylpropion
 acid as raw materials, in a similar manner to that of Example 16.

mp: 133-134 °C (recrystallization from a mixture of
isopropyl alcohol and diisopropyl ether)

IR(Nujol) : 3330, 2600, 1720, 1540, 1600, 750, 710cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.18(t, J=7.2Hz, 3H), 1.95(br s, 2H),

2.89(d, J=8.2Hz, 2H), 3.01(q, J=7.2Hz, 2H),

2.95-3.10(m, 2H), 3.39(br s, 2H), 3.54(br s, 2H),

4.47(t, J=8.4Hz, 1H), 4.88(s, 1H), 7.10-7.30(m, 10H),

8.13(br s, 1H)

MASS(m/z) : 348(M⁺), 333, 167, 123

Elemental analysis: C₂₂H₂₂N₂O₆·C₈H₈O₄

Calculated value: C 68.47, H 6.90, N 6.39

Actual value: C 68.46, H 6.97, N 6.31

Example 29

N-[(1-ethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-yl)methyl]-3,3-diphenyl acrylamide oxalate was obtained by reacting 4-aminomethyl-1-ethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and 3,3-diphenylpropene acid as raw materials, in a similar to that of Example 16.

mp: 163-164 °C (recrystallization from a mixture of
isopropyl alcohol, ethyl acetate and methanol)

IR(Nujol) : 3330, 2720, 1720, 1640, 770, 700cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.20(t, J=7.3Hz, 3H), 2.11(br s, 2H),

3.08(q, J=7.3Hz, 2H), 3.00-3.20(m, 2H), 3.51(br s, 2H)

3.55-3.70(m, 2H), 4.40(br s, 2H), 5.22(s, 1H),

6.50(s, 1H), 7.10-7.40(m, 10H), 8.15-8.20(m, 1H)

2155320

MASS(m/z) : 346(M⁺). 207. 123

Elemental analysis: C₂₂H₂₂N₂O₂·C₈H₈O₂.

Calculated value: C 68.79, H 6.47, N 6.42

Actual value: C 69.21, H 6.53, N 6.40

Example 30

N-[(1-ethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-yl)methyl]-10,11-dihydro-5-hydroxy-5H-dibenzo[a,d]cycloheptene-5-carboxamide hydrochloride was obtained by reacting 4-aminomethyl-1-ethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and 5-hydroxy-5H-10,11-dihydrobenzo[a,d]cycloheptene-5-carboxylic acid as raw materials, in a similar manner to that of Example 16.

free base: colorless crystals

IR(Nujol) : 3460, 3390, 2740, 1640cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.98(3H, t, J=7Hz, CH₃),

1.86(2H, br s, CH₂CH₂N),

2.25-2.45(4H, m, CH₂CH₂NCH₂CH₂),

2.75-2.9(4H, m, -CHCH₂N and cycloheptene CH₂),

3.3-3.45(2H, m, cycloheptene CH₂),

3.54(2H, d, J=6Hz, CONCH₂), 5.29(1H, s, =CH),

6.81(1H, s, OH), 7.05-7.25(6H, m, aromatic H),

7.46(1H, t, J=6Hz, NH), 7.75-7.85(2H, m, aromatic H)

MASS(m/z) : 376(M⁺), 209, 123(base), 110

hydrochloride: colorless crystals

mp: 158-159.5 °C (ethyl acetate crystals)

2155320

(

IR(Nujol) : 3420, 3330, 2730-2000, 1655 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ) : 1.23(3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3),

1.95-2.45(2H, m, CH_2 , CH_2 , N),

2.75-3.15(5H, m, NCH_2 , CH_2 , cycloheptane CH_2 , and
pyridine H), 3.3-3.45(4H, m, pyridine $\text{H} \times 2$ and
cycloheptene CH_2),

3.35-3.65(3H, m, CONCH, and pyridine $\text{H} \times 2$),

5.30(1H, br s, $-\text{CH}$), 6.89(1H, s, OH),

7.05-7.25(6H, m, aromatic H),

7.75-7.85(3H, m, NH and aromatic $\text{H} \times 2$),

10.5(1H, br, HCl)

MASS(m/z) : 376(M^+), 209(base), 123, 110

Elemental analysis: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$

Calculated value: C 65.52, H 7.27, N 8.37, Cl 8.08

Actual value: C 65.68, H 7.27, N 8.38, Cl 8.08

Example 31

A solution of 2,2-diphenyl propionic acid (0.70 g) in thionyl chloride (2.3 ml) was refluxed for 2 hours and evaporated in vacuo. Toluene (10 ml) was added to the residue and evaporated in vacuo. To a solution of the residue in dry dichloromethane (10 ml) was added dropwise a mixture of 4-aminomethyl-1-ethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (0.43 g) and triethylamine (1.5 ml) in dry dichloromethane (10 ml) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 3 hours at room temperature. Dichloromethane and water were added to the

2155320

(reaction mixture, and then the organic layer was separated, washed successively with water three times, 1N aqueous sodium hydroxide solution, and brine, dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel with a mixture of dichloromethane and methanol (20:1) as an eluent, treated with 4N hydrogen chloride in ethyl acetate, recrystallized from isopropyl alcohol and isopropyl ether to give N-[(1-ethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-yl)methyl]-2,2-diphenyl propionamide hydrochloride.

mp: 93-94 °C

IR(Nujol) : 3450, 3350, 2670, 2600, 1630, 760, 740cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.24(t, J=7.2Hz, 3H), 1.89(s, 3H),

2.00-3.70(m, 8H), 3.06(q, J=7.2Hz, 2H), 5.31(br s, 1H)

7.10-7.40(m, 10H), 7.54(br s, 1H), 10.08(br s, 1H)

Elemental analysis: C₂₆H₂₈N₂O·HCl

Calculated values: C 68.56, H 7.75, N 6.95, Cl 8.80

Actual values: C 68.82, H 7.95, N 6.89, Cl 8.95

Example 32

N-[(1-ethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-yl)methyl]-2,2-diphenyl acetamide hydrochloride was obtained by reacting 4-aminomethyl-1-ethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and 2,2-diphenyl acetyl chloride as raw materials, in a similar manner to that of Example 31.

mp: 205-207 °C (recrystallization from a mixture of ethanol and diisopropyl ether)

2155320

IR(Nujol) : 3270, 3070, 2670, 2550, 2470, 1640, 750, 700 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ) : 1.23(t, J=7.2Hz, 3H), 2.00-2.40(m, 2H),

2.80-3.00(m, 4H), 3.04(q, J=7.2Hz, 2H),

3.60-3.80(m, 2H), 5.06(s, 1H), 5.39(s, 1H),

7.10-7.35(m, 10H), 8.67(t, J=5.7Hz, 1H),

10.43(br s, 1H)

MASS(m/z) : 334(M⁺), 167, 123

Elemental analysis: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$

Calculated value: C 71.24, H 7.34, N 7.55, Cl 9.56

Actual value: C 71.30, H 7.62, N 7.52, Cl 9.73

Example 33

A mixture of 2-chloro-2,2-diphenyl acetyl chloride (0.80 g) and 4-diethylaminomethylpiperidine (0.51 g) were stirred for a while at room temperature and diluted with methylene chloride (10 ml). The resulting mixture was stirred for 1 hour at the same temperature, and partitioned between ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer was washed with sodium hydroxide aqueous solution and water, dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo. The residue was dissolved in dioxane (7.4 ml) and 1N hydrochloric acid (3.7 ml). The solution was stirred at 90 °C for 1 hour and 30 minutes, evaporated in vacuo, and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with sodium hydroxide aqueous solution and water, dried over magnesium sulfate, evaporated in vacuo, and chromatographed over silica gel

2155320

(Using chloroform and methanol as an eluent to afford 1-(2,2-diphenyl-2-hydroxyacetyl)-4-diethylaminomethylpiperidine (0.33 g) as an oil, which was converted to the hydrochloride (0.20 g) in a usual manner.

free base:

$^1\text{HNR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 0.93(6\text{H}, \text{t}, J=7\text{Hz}, \text{CH}_3 \times 2),$
 $0.85-1.95(5\text{H}, \text{m}, \text{piperidine CH}_2\text{CHCH}_2),$
 $2.06(2\text{H}, \text{d}, J=6.5\text{Hz}, \text{CHCH}_2\text{N}),$
 $2.43(4\text{H}, \text{quartet}, J=7\text{Hz}, \text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2),$
 $2.68(2\text{H}, \text{m}, \text{CONCH} \times 2), 3.59(1\text{H}, \text{m}, \text{CONCH}),$
 $4.74(1\text{H}, \text{m}, \text{CONCH}), 6.22(1\text{H}, \text{s}, \text{OH}),$
 $7.4(10\text{H}, \text{m}, \text{aromatic H})$
 $\text{MASS}(m/z) : 380(\text{M}^+), 183, 86(\text{base})$

hydrochloride:

mp: 175-176 °C (recrystallization from isopropyl alcohol)
 $\text{IR}(\text{Nujol}) : 3400, 3160, 2760-2300, 1610\text{cm}^{-1}$
 $^1\text{HNR}(\text{DMSO}-d_6, \delta) : 0.7(1\text{H}, \text{m}, \text{piperidine CH}),$
 $1.05(1\text{H}, \text{m}, \text{piperidine CH}), 1.18(6\text{H}, \text{t}, J=7\text{Hz}, \text{CH}_3 \times 2)$
 $1.45(1\text{H}, \text{m}, \text{piperidine CH}), 1.9(2\text{H}, \text{m}, \text{piperidine CH}),$
 $2.65(2\text{H}, \text{m}, \text{CONCH} \times 2), 2.8(2\text{H}, \text{m}, \text{CHCH}_2\text{N}),$
 $3.05(4\text{H}, \text{m}, \text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2), 4.15(1\text{H}, \text{m}, \text{CONCH}),$
 $4.4(1\text{H}, \text{m}, \text{CONCH}), 9.92(1\text{H}, \text{s}, \text{OH}),$
 $7.3(10\text{H}, \text{m}, \text{aromatic H}), 9.9(1\text{H}, \text{br}, \text{HCl})$
 $\text{MASS}(m/z) : 380(\text{M}^+), 183, 86(\text{base})$

Elemental analysis: $C_{11}H_{12}N_2O \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$

Calculated value: C 67.67, H 8.04, N 6.58, Cl 8.32

Actual value: C 67.62, H 8.08, N 6.51, Cl 8.32

Example 34

A solution of 4-bromo-2,2-diphenylbutanoic acid and thionyl chloride (1.37 g) in dry chloroform (20 ml) was refluxed for 4 hours and evaporated in vacuo to afford the corresponding acid chloride.

To a mixture of 4-aminomethyl-1-ethyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine (0.73 g) and triethylamine (2.6 ml) in dichloromethane (15 ml) was added the obtained crude acid chloride in dichloromethane (15 ml) at room temperature and the resulting mixture was stirred overnight. The solvent was evaporated in vacuo, and ethyl acetate and 1N aqueous sodium hydroxide were added to the residue. The organic layer was separated, washed with water (three times) and brine, dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel with a mixture of dichloromethane and methanol (15:1) as an eluent, further on alumina with a mixture of n-hexane and ethylacetate (20:1) as an eluent. The obtained free base was treated with fumaric acid (229 mg) in a usual manner to give 1-[(1-ethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-yl)methyl]-3,3-diphenyl-2-pyrrolidinone fumarate (0.54 g).

2155320

sp: 90°C ~ (resolution) (washed with n-hexane)

IR(Kujol) : 2500, 1680, 800, 770, 750, 700cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.11(t, J=7.2Hz, 3H), 2.17(br s, 2H),

2.73(q, J=7.2Hz, 2H), 2.80-2.90(m, 4H), 3.24(br s, 2H)

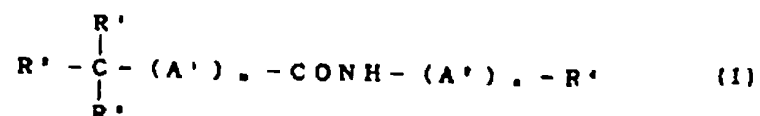
3.86(s, 2H), 4.11(t, J=6.4Hz, 2H), 5.53(s, 1H),

6.52(s, 2H), 7.10-7.40(m, 10H)

MASS(m/z) : 360(M⁺), 238, 185, 123

WHAT IS CLAIMED IS:

1. Substituted acetamide compound and a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein the general formula is represented by the following formula (I):



wherein R^1 and R^2 are each aryl which may have suitable substituent,

R^3 is hydrogen, hydroxy or lower alkyl,

R^4 is a group represented by the following formula (i), (ii), (iii) and (iv):



wherein R^5 is hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl or imino protective group,

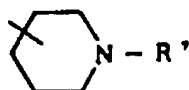


2155320

wherein R^6 is lower alkyl.



(iii)



(iv)

wherein R^7 is hydrogen, lower alkyl or imino protective group.

A^1 and A^2 are each lower alkylene, and

m and n are each 0 or 1, provided that

(a) R^5 is not ethyl when R^1 and R^2 are both phenyl.

R^3 is hydroxy, A^2 is methylene, m is 0 and n is 1.

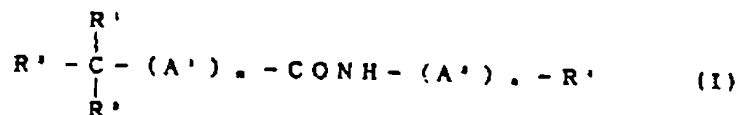
(b) R^7 is not methyl when R^1 and R^2 are both phenyl, and m and n are both 0.

2. Pharmaceutical preparation for prevention and/or treatment of dysuria comprising, as an active ingredient, substituted acetamide compound as defined in claim 1.

2155320

ABSTRACT

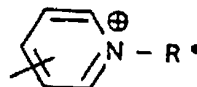
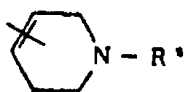
A compound having an anticholinergic activity represented by the following general formula (I):



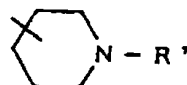
wherein R^1 and R^2 are each aryl which may have suitable substituent,

R^3 is hydrogen, hydroxy or lower alkyl,

R^4 is a group represented by the following formula (i), (ii), (iii) or (iv):



or



A^1 and A^2 represent each lower alkylene, m and n represent each 0 or 1.

B10

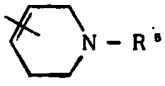
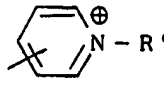

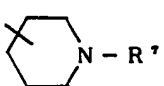
PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

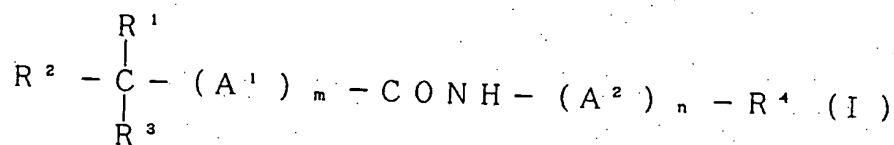


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 211/26, 211/56, 211/70 C07D 211/72, 213/75, 453/02 A61K 31/435, 31/445	A1	(11) 国際公開番号 WO 93/16048 (43) 国際公開日 1993年8月19日 (19.08.1993)
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/00142 (22) 国際出願日 1993年2月4日 (04. 02. 93) (30) 優先権データ 9202443.9 1992年2月5日 (05. 02. 92) GB (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) (JP/JP) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 塩川洋一 (SHIOKAWA, Youichi) (JP/JP) 〒567 大阪府茨木市穂積台9-814 Osaka, (JP) 谷口 清 (TANIGUCHI, Kiyoshi) (JP/JP) 〒654-01 兵庫県神戸市須磨区南落合2-1-28 Hyogo, (JP) 嵯 一彦 (TAKE, Kazuhiko) (JP/JP) 〒584 大阪府富田林市向陽台3-3-2-201 Osaka, (JP) 椿 一典 (TSUBAKI, Kazunori) (JP/JP) 〒565 大阪府吹田市山田西3-21-3-108 Osaka, (JP) 水野裕章 (MIZUNO, Hiroaki) (JP/JP) 〒547 大阪府大阪市平野区瓜破東5-3-34 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 植木久一 (UEKI, Kyuichi) 〒530 大阪府大阪市北区堂島2丁目3番7号 シンコービル407 植木特許事務所 Osaka, (JP)	(81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), PT (欧州特許), SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。	
(54) Title : SUBSTITUTED ACETAMIDE COMPOUND		
(54) 発明の名称 置換酢酸アミド化合物		
$R^3 - \overset{\overset{R^1}{ }}{\underset{\underset{R^2}{ }}{C}} - (A^1)_m - CONH - (A^2)_n - R^4 \quad (I)$ <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>(a)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(b)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(c)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(d)</p> </div> </div>		
(57) Abstract An anticholinergic compound represented by general formula (I), wherein R ¹ and R ² represent each optionally substituted aryl, R ³ represents hydrogen, hydroxy or lower alkyl, R ⁴ represents a group of formula (a), (b), (c) or (d), A ¹ and A ² represent each lower alkylene, and m and n represent each 0 or 1.		

(57) 要約

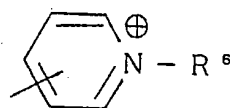
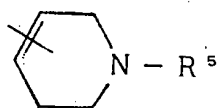
抗コリン作用を有する下記一般式の化合物



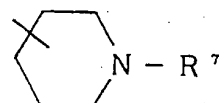
[式中、 R^1 および R^2 は適当な置換基を有していてもよいアリール基、

R^3 は水素、水酸基または低級アルキル基、

R^4 は式：



または



で示される基、

A^1 および A^2 は低級アルキレン基、

m および n はそれぞれ 0 又は 1 をそれぞれ意味する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CS チェッコスロヴァキア
CZ チェッコ共和国
DE ドイツ
DK デンマーク
FI フィンランド
ES スペイン

FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
GN ギニア
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IE アイルランド
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
KZ カザフスタン
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア

MW マラウイ
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SK スロヴァキア共和国
SN セネガル
SU ソヴィエト連邦
TD チャド
TG トーゴ
UA ウクライナ
US 米国
VN ヴェトナム

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

1

明 細 書

発明の名称

置換酢酸アミド化合物

技術分野

本発明は新規な置換酢酸アミド化合物および医薬として許容されるその塩に関し、詳細には抗コリン活性を有し、神経性頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、膀胱痙縮、慢性膀胱炎、慢性前立腺炎などの疾患における頻尿症、尿失禁などの排尿障害の治療；胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃酸過多症、食道痙攣、胃炎、腸炎、過敏大腸症、腸疝痛、胆のう炎、胆管炎、幽門痙攣、膵炎、膵炎に伴う疼痛、胆道ジスキネジー、胆のう切除後の後遺症、尿路結石症、膀胱炎、月経困難症、多汗症、尿路痙攣などにおける痙攣および／または運動機能亢進の治療に有用であり、また喘息、パーキンソン病、狭心症などの治療に有用性が期待される新規置換酢酸アミド化合物および医薬として許容されるその塩に関するものである。

背景技術

本発明の一つの目的は、前記諸疾患の治療に有用な新規置換酢酸アミド化合物および医薬として許容されるその塩を提供することにある。

本発明のいま一つの目的は、前記置換酢酸アミド化合物または医薬として許容されるその塩を有効成分として含有する、前記諸疾患の治療剤として有用な製剤を提供することにある。

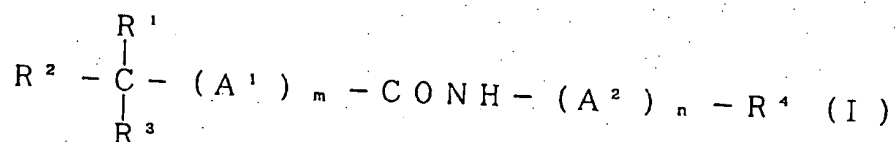
発明の開示

この発明の目的化合物である置換酢酸アミド化合物は新規であり、下記の式（I）で表わされる。

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

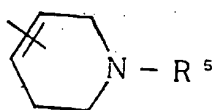
2



[式中、 R^1 および R^2 は適当な置換基を有していてもよいアール基、

R^3 は水素、水酸基または低級アルキル基、

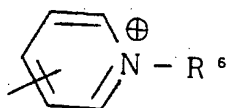
R^4 は (i) 式：



(式中、 R^5 は水素、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基またはイミノ保護基を意味する)

で示される基、

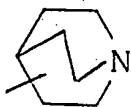
(ii) 式：



(式中、 R^6 は低級アルキル基を意味する)

で示される基、

(iii) 式：

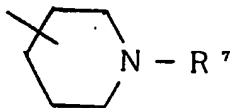


WO 93/16048

PCT/JP93/00142

3

で示される基、または、
(iv) 式：



(式中、 R^7 は水素、低級アルキル基またはイミノ保護基を意味する)

で示される基、

A^1 および A^2 は低級アルキレン基、

m および n はそれぞれ 0 又は 1 をそれぞれ意味する。

(ただし、(a) R^1 および R^2 がフェニル基であり、 R^3 が水酸基であり、 A^2 がメチレン基であり、 m が 0 であり、 n が 1 のときは、 R^5 はエチル基でなく、また、

(b) R^1 および R^2 がフェニル基であり、 R^3 が水酸基であり、 m および n が 0 のときは、 R^7 はメチル基でない。)]

目的化合物 (I) においては、不斉炭素原子を有することもあり、この様な場合における立体異性体も本発明の技術的範囲に含まれる。

目的化合物 (I) を製造するに当たっては、後述する製造例に示す様な方法に従って製造される化合物を原料物質とし、同じく後述する実施例に示す様な方法に従って製造すれば良い。

目的化合物 (I) の好適な塩類は常用の無毒性塩類で有り、例えばギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

4

塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼルスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩のような酸付加塩、または例えばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等のアミノ酸との塩、または例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩および例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩のような金属塩、アンモニウム塩、例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミノ塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N-N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機塩基塩等が挙げられる。

この明細書の以上および以下の記載において、この発明の範囲内に包含される種々の定義の好適な例および説明を以下詳細に述べる。

「低級」とは、特に指示がなければ、炭素原子1個ないし6個、好ましくは炭素原子1個ないし4個を意味するものとする。

「適当な置換基を有していてもよいアリール基」における「アリール基」の適当な例としては、フェニル基、ナフチル基、ペンタレニル基、アントラセニル基などが挙げられ、なかでもとりわけフェニル基が好ましい。

上記「アリール基」に置換され得る「適当な置換基」としては、例えば、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、セーブチル、ペンチル、ヘキシル等）、低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、セーブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）など

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

5

が示され、これらの置換基による置換数は1個以上（好ましくは1ないし3個）である。

従って「適当な置換基を有していてもよいアリール基」の好ましい例としては、ハロゲン、低級アルキル基および低級アルコキシ基からなる群から選択された適当な置換基を1個有するフェニル基が挙げられ、さらに好ましい例としては、ハロゲンを有するフェニル基、(C₁ - C₄) アルキル基を有するフェニル基および(C₁ - C₄) アルコキシ基を有するフェニル基が挙げられ、最も好ましい例としては、塩素を有するフェニル基、フッ素を有するフェニル基、メチルを有するフェニル基、メトキシを有するフェニル基が挙げられる。

「低級アルキル基」の適当な例としては、直鎖および分岐鎖のもの、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*n*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などが挙げられ、それらの中で好ましい例としては、(C₁ - C₄) アルキル基が挙げられ、さらに好ましい例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基および*n*-ブチル基が挙げられる。

「イミノ保護基」の適当な例としては、常用の保護基、すなわち、例えばトリチル、ベンズヒドリル、ベンジル、4-メトキシベンジル等の置換もしくは非置換のアル（低級）アルキル基、ジニトロフェニル基、例えば1-メトキシカルボニル-1-プロペン-2-イル等の低級アルコキシカルボニル（低級）アルケニル基、例えば1-ベンゾイル-1-プロペン-2-イル等のアロイル（低級）アルケニル基、例えば2-ヒドロキシベンジリデン等のヒドロ

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

6

キシアル（低級）アルキリデン基、例えばトリメチルシリル等のトリ（低級）アルキルシリルのようなシリル化合物、下記アシル基等が挙げられる。

好適な「アシル基」としては、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、複素環アシル基、および芳香族基または複素環基で置換された脂肪族アシル基が挙げられる。

脂肪族アシル基としては、カルバモイル基、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル等の低級アルカノイル基、例えばメシル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル等の低級アルカンスルホニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基、例えばアクリロイル、メタクリロイル、クロトノイル等の低級アルケノイル基、例えばシクロヘキサンカルボニル等の（C₃ - C₇）シクロアルカンカルボニル基、アミジノ基、例えばメトキサリル、エトキサリル、第三級ブトキサリル等の低級アルコキサリル基のような保護されたカルボキシカルボニル基等のような、飽和または不飽和の非環式または環式アシル基が挙げられる。

芳香族アシル基としては、例えばベンゾイル、トルオイル、キシロイル等のアロイル基、例えばベンゼンスルホニル、トシル等のアレンスルホニル基等が挙げられる。

複素環アシル基としては、例えばフロイル、テノイル、ニコチノイル、イソニコチノイル、チアゾリルカルボニル、チアジアゾリルカルボニル、テトラゾリルカルボニル、モルホリノカルボニル等の

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

7

複素環カルボニル基等が挙げられる。

芳香族基で置換された脂肪族アシル基としては、例えばフェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルヘキサノイル等のフェニル（低級）アルカノイル基のようなアル（低級）アルカノイル基、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のフェニル（低級）アルコキシカルボニル基のようなアル（低級）アルコキシカルボニル基、例えばフェノキシアセチル、フェノキシプロピオニル等のフェノキシ（低級）アルカノイル基等が挙げられる。

複素環基で置換された脂肪族アシル基としては、チエニルアセチル、イミダゾリルアセチル、フリルアセチル、テトラゾリルアセチル、チアゾリルアセチル、チアジアゾリルアセチル、チエニルプロピオニル、チアジアゾリルプロピオニル等が挙げられる。

これらのアシル基はさらに、カルボキシ基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三級ブチル、ペンチル、ヘキシル等の低級アルキル基、例えば塩素、臭素、沃素、弗素のようなハロゲン、カルバモイル基、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル等の低級アルカノイル基、例えばベンジル等のアル（低級）アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三級ブチル等の低級アルキル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル等のアル（低級）アルキルオキシカルボニル基、例えばフェニルオキシカルボニル等のアリールオキシカルボニル基、例えばカルボキシメチル、カルボキシエチル等のカルボキシ（低級）アルキル基、例え

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

8

ば第三級ブトキシカルボニルメチル等の保護されたカルボキシ（低級）アルキル基等が挙げられる。

「低級アルキレン基」の適当な例としては、直鎖および分岐鎖のもの、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、1, 1-ジメチルエチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等が挙げられ、それらの中で好ましい例としては(C₁ - C₄)アルキレン基が挙げられ、より好ましい例としてはメチレン基およびエチレン基が挙げられる。尚目的化合物(I)においてm, nはいずれか一方または両方共に0である場合があり、このときはこの様な低級アルキレン基を介さない結合が形成される。

本発明における種々の定義については以上代表例をもって示した通りであり、これらは任意の組合せの下で目的化合物(I)を構成する。しかしながら下記の組合せは本発明の範囲に含まれないものとする。

- (a) R¹ および R² がフェニル基、R³ が水酸基、A² がメチレン基、mが0、nが1、R⁵ がエチル基となる組合せ
- (b) R¹ および R² がフェニル基、R³ が水酸基、mおよびnが0、R⁷ がメチル基となる組合せ

一方本発明における種々の定義のうち特に好ましいものとしては、R¹ , R² としてフェニル基、弗素を有するフェニル基、R³ として水素、水酸基、メチル基、mが0または1、A¹ がメチレン基、nが0または1、A² がメチレン基またはエチレン基、R⁵ が水素、メチル基、エチル基、イソプロピル基、イミノ保護基、R⁶ がエチル基、R⁷ が水素、メチル基、エチル基、イソプロピル基ま

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

9

たはイミノ保護基が夫々示される。

発明の効果

この発明の化合物（I）およびその塩類は、抗コリン活性を有し、ヒトおよび動物における排尿障害、その他前記の諸疾患の治療に有用である。

化合物（I）およびその塩類においては、散瞳などの副作用が軽減されるという特徴がある。

化合物（I）の有用性を示すために、本発明の代表的な化合物の薬理試験データを下記に示す。

試験 1

ラット圧負荷頻尿モデルにおける膀胱収縮の抑制に関する試験

〔I〕試験方法

体重 240～450 g の雄性 S. D. ラットをウレタン（1.0 g/kg）皮下注射で麻酔した。膀胱を腹部正中切開によって露出し、膀胱内圧を次のように記録した。ステンレス管（外径 1.2mm、長さ 5 cm）の一端につけたバルーンを膀胱ドームへの小切開を通して膀胱内に挿入した。管のもう一端は圧トランスデューサーに連結した。尿管を結紮して切断し、膀胱側の切断端にポリエチレン管カニューレを挿入し、尿を外に導いた。

過剰膀胱運動（利尿筋の収縮運動過剰）を膀胱に水を満たすことによって惹起した。膀胱内のバルーンは約 10 mmHg の水圧をかけた。総頸動脈から全身血圧と心拍数をモニターした。

水による圧負荷に対する膀胱の収縮反応が一定になった時試験化合物を静脈内投与した。

〔II〕試験化合物

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

10

試験化合物 (1) :

N - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) メチル
ル - 2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジフェニル酢酸アミド

[III] 試験結果

各試験化合物の ED_{50} 値 (mg/kg) は 0.005 (mg/kg) であった。

この発明の医薬用組成物 (排尿障害の予防および/または治療剤) はこの発明の化合物 (I) または医薬として許容されるその塩類を有効成分として含み、直腸投与、肺投与 (鼻または口腔内吸入)、鼻腔内投与、経眼投与、外用 (局所投与)、経口投与、非経口投与 (皮下投与、静脈内投与、筋肉内投与を含む) または吸入や膀胱内投与に適した有機もしくは無機の担体または賦形剤と共に、固体状、半固体状または液体状の医薬製剤として使用される。活性成分は、錠剤、ペレット、トローチ、カプセル、坐剤、クリーム、軟膏、エアゾル、吸入用粉末、液剤、乳剤、懸濁剤、その他使用に適した種々の形態とするための、例えば汎用の非毒性且つ医薬的に許容される担体と混合して製剤化される。そして必要ならば、さらに助剤、安定剤、増量剤、着色剤、香料等を添加することもできる。本発明の医薬製剤中に含まれる化合物 (I) または医薬として許容されるその塩は、疾病の進行度や症状に対して希望する作用効果を発揮するに十分な量を含有させる。

本発明の医薬製剤をヒトまた動物に適用するに当たっては、静脈内投与、筋肉内投与、肺内投与、経口投与または吸入投与等の方法が好ましい。化合物 (I) の治療上有効投与量は投与経路、個々の患者の年齢や症状等によって変化するが、静脈内投与の場合は、ヒ

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

11

トまたは動物に対して1日量0.01~20mg/kg、筋肉内投与の場合は同じく0.1~20mg/kg、経口投与の場合は0.5~50mg/kgを、前記諸疾患の予防または治療目的で投与する。

以下本発明を説明するために製造例および実施例を示す。

製造例1

ベンジル酸(5.00g)と五塩化燐(9.4g)の混合物を100℃で3.5時間攪拌した。冷却後反応液に氷水(50ml)とジエチルエーテル(100ml)を加え、有機層を分取し食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去すると、2-クロロ-2,2-ジフェニル酢酸クロリドの粗製品(6.16g)が得られた。この粗製品(6.16g)を無水トルエン(50ml)に溶解させた溶液に、室温下4-(アミノメチル)ピリジン(1.97g)の無水トルエン(5ml)溶液を滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、酢酸エチル(50ml)で希釈し、更に1N水酸化ナトリウム水溶液(50ml)を加えた。有機層を分取して1N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄(各50ml, 3回)した後、溶媒を留去すると、N-(ピリジン-4-イル)メチル-2-クロロ-2,2-ジフェニル酢酸アミドの粗製品(9.06g)が得られた。この粗製品(9.06g)を1N塩酸(50ml)に溶解した溶液を70℃で2時間攪拌した。冷却後この溶液をジエチルエーテル(50ml)で洗浄し、次いで6N水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした。析出物を濾取すると、無色粉末状のN-(ピリジン-4-イル)メチル-2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル酢酸アミド(6.37g)が得られた。

mp: 148-151 °C

IR(Nujol) : 3330, 1650, 1600, 760, 740, 690cm⁻¹

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

12

NMR(DMSO- d_6 , δ) : 4.33(2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 6.85(1H, s),
7.15-7.18(2H, m), 7.25-7.40(10H, m), 8.42-8.45(2H, m),
8.84(1H, t, $J=6.3\text{Hz}$)

MASS(m/z) : 183, 105

製造例 2

N-(ピリジン-4-イル)メチル-2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル酢酸アミド(80g)と4-メトキシベンジルクロリド(47.2g)のN,N-ジメチルホルムアミド(120ml)溶液を65℃で1時間攪拌した。冷却後、反応混合物をアセトン(500ml)とジエチルエーテル(100ml)で希釈し、氷冷下20分攪拌した。析出物を濾取すると、無色粉末状の4-[(2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルアセチルアミノ)メチル]-1-(4-メトキシベンジル)ピリジニウムクロリド(107.57g)が得られた。

mp:205-208℃

IR(Nujol) : 3250, 3050, 1650, 1610, 750, 700 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ) : 3.76(3H, s), 4.55(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$),
5.72(2H, s), 6.99(2H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 7.00(1H, s),
7.25-7.40(10H, m), 7.53(2H, d, $J=6.7\text{Hz}$),
7.87(2H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 9.13(2H, d, $J=6.7\text{Hz}$),
9.11(1H, t, $J=5.9\text{Hz}$)

MASS(m/z) : 183, 93

製造例 3

4-アセチルアミノメチルピリジン(7.00g)と4-メトキシベンジルクロリド(6.8ml)のアセトン(100ml)溶液を還流条件下に4時間、続いて氷冷下に30分夫々攪拌を行った。析出物を濾取しアセト

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

13

ンで洗浄すると、吸湿性の4-アセチルアミノメチル-1-(4-メトキシベンジル)ピリジニウムクロリド(10.88g)が得られた。本品は精製することなく次工程(製造例4)の原料物質として用いた。

製造例4

4-アセチルアミノメチル-1-(4-メトキシベンジル)ピリジニウムクロリド(10.88g)のメタノール(200ml)溶液に、水素化硼素ナトリウム(5.37g)を氷冷下少量ずつ添加し、この溶液を室温下13時間攪拌した。反応液に水(10ml)を加えた後、溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルと水を加え、有機層を分取して食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに展開し、塩化メチレンとメタノールの混液(15:1)を溶出液として精製すると、淡黄色油状の4-アセチルアミノメチル-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(7.27g)が得られた。

IR(film): 3300, 1650, 1610, 760 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ): 1.98(s, 3H), 2.10(br s, 2H),

2.56(t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 2.95(br s, 2H), 3.52(s, 2H),

3.76(s, 2H), 3.80(s, 3H), 5.53(t, $J=1.5\text{Hz}$, 1H),

5.95(br s, 1H), 6.80-6.90(m, 2H), 7.20-7.30(m, 2H)

MASS(m/z): 274(M^+), 215, 121

製造例5

製造例3と同様にして4-アセチルメチルピリジンから4-アセチルアミノメチル-1-プロピルピリジニウムアイオダイドを得た。

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

14

mp : 135-137 °C (アセトン洗浄品)

IR (Nujol) : 3250, 1670, 1640, 760, 750 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.87 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.65-2.00 (m, 2H),
1.97 (s, 3H), 4.45-4.55 (m, 4H), 7.96 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H)

8.67 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.98 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H)

MASS (m/z) : 193 (M^+), 149, 107

製造例 6

製造例 4 と同様にして製造例 5 で得られた化合物から 4-アセチルアミノメチル-1-プロピル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンを得た。

IR (film) : 3300, 3050, 1650, 750 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.91 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H),

1.58 (t, quartet, $J=7.3\text{Hz}$, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 1.99 (s, 3H),

2.23 (br s, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.56 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H)

2.95 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 2H), 3.79 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H),

5.54-5.57 (m, 1H), 5.66 (br s, 1H)

MASS (m/z) : 196 (M^+), 167, 96

製造例 7

製造例 4 と同様にして 3-アセチルアミノメチル-1-エチルピリジニウムアイオダイドから油状の 3-アセチルアミノ-1-エチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンを得た。

bp 150 °C/0.08mmHg (kugelrohr)

IR (film) : 3270, 1640, 1540 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.15 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3),

1.99 (3H, s, COCH_3), 2.19 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH=}$),

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

15

2.49 (2H, quartet, $J=7\text{Hz}$, NCH_2CH_3),
2.52 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$),
2.72 (2H, d, $J=2.5\text{Hz}$, $\text{NCH}_2\text{C}=\text{}$),
3.78 (2H, d, $J=5.5\text{Hz}$, CH_2N), 5.65 (1H, m, $\text{HC}=\text{}$),
5.8 (1H, m, NH)

MASS(m/z) : 182(M^+), 123, 110(base), 108

製造例 8

製造例 3, 4 と同様にして、4-アセチルアミノメチルピリジンとベンジルブロミドから出発し、4-アセチルアミノメチル-1-ベンジルピリジニウムブロミドを経て4-アセチルアミノメチル-1-ベンジル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンを得た。

IR(Film) : 3250, 1650, 740, 700 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ) : 1.98(s, 3H), 2.00-2.15(m, 2H),

2.15-2.35(m, 2H), 2.97(br s, 2H), 3.45(s, 2H),

3.95-4.00(m, 2H), 5.53(br s, 1H), 5.84(br s, 1H),

7.20-7.40(m, 5H)

MASS(m/z) : 244(M^+), 185, 172

製造例 9

4-アセチルアミノメチル-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン(5.00g) と 6N 水酸化ナトリウム水溶液(16ml)のメタノール(32ml)溶液を還流条件下に23時間加熱し、反応終了後溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルと 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離した後、食塩水による洗浄、硫酸マグネシウムによる乾燥を行い、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに展開し、塩化メチレンとメタ

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

16

ノールの混液 [(10 : 1) ~ (2 : 1)] で溶出すると、油状の
4-アミノメチル-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3,
6-テトラヒドロピリジン (2.31g) が得られた。

IR(film) : 3370, 1610, 760, 730 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ) : 1.84(br s, 2H), 2.13(br s, 2H),
2.57(t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 2.99(br s, 2H), 3.20(br s, 2H),
3.53(s, 2H), 3.80(s, 3H), 5.53-5.57(m, 1H),
6.80-6.90(m, 2H), 7.20-7.30(m, 2H)

MASS(m/z) : 232(M^+), 202, 121

製造例10

製造例9と同様にして4-アセチルアミノメチル-1-プロピル
-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンから4-アミノメチル-
1-プロピル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンを得た。

bp : 140-150 $^{\circ}\text{C}$ /10mmHg (Kugelrohr)

IR(Film) : 3270, 1600 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ) : 0.92(t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.10-1.70(br s, 2H),
1.55(t, quartet, $J=7.3\text{Hz}$, $J=5.7\text{Hz}$, 2H),
2.14(d, $J=1.6\text{Hz}$, 2H), 2.30-2.40(m, 2H),
2.57(t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 2.96-3.00(m, 2H), 3.10(s, 2H),
5.53-5.57(m, 1H)

MASS(m/z) : 154(M^+), 125, 96

製造例11

製造例9と同様にして、4-アセチルアミノメチル-1-ベンジ
ル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンから4-アミノメチ
ル-1-ベンジル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンを得

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

17

た。

IR(Film) : 3370, 3270, 1600, 740, 700 cm^{-1} NMR(CDCl_3 , δ) : 1.61(s, 2H), 2.13(br s, 2H),2.58(t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 2.95-3.05(m, 2H), 3.20(br s, 2H)

3.59(s, 2H), 5.50-5.55(m, 1H), 7.20-7.37(m, 5H)

MASS(m/z) : 202(M^+), 172, 97製造例12

製造例9と同様にして、3-アセチルアミノメチル-1-エチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンから3-アミノメチル-1-エチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンを得た。

bp : 100-105 $^{\circ}\text{C}$ /8.5mmHg(Kugelrohr)IR(Nujol) : 3450, 3370, 3280, 3200 cm^{-1} NMR(CDCl_3 , δ) : 1.14(3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3),1.61(2H, s, NH_2), 2.21(2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$),2.47(2H, quartet, $J=7\text{Hz}$, NCH_2CH_3),2.49(2H, t, $J=6\text{Hz}$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.93(2H, m, CH_2N),3.20(2H, m, CH_2N), 5.62(1H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$)MS(m/z) : 140(M^+), 123(base), 110, 108製造例13

3-アミノメチルピリジン(10.0g)の酢酸(30ml)溶液を攪拌しておき、室温下これに無水酢酸(17.5ml)を加えた。得られた混合溶液を室温下30分攪拌した後、減圧濃縮すると、粗製油状の3-アセチルアミノメチルピリジンが得られた。本品を製造例3の方法に従って沃化エチルと反応させ、生成物をn-ヘキサン/酢酸エチル混液で結晶化させると、淡黄色結晶状の3-アセチルアミノメチル-

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

18

1-エチルピリジニウムアイオダイドが得られた。

mp: 110-111 °C

IR(Nujol) : 3420, 3260, 1640 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ) : 1.54(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$, CH_3),

1.93(3H, s, COCH_3), 4.44(2H, d, $J=6\text{Hz}$, CH_2NCO),

4.64(2H, quartet, $J=7.5\text{Hz}$, NCH_2CH_3),

8.12(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$, pyridinium H),

8.43(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$, pyridinium H),

8.59(1H, t, $J=6\text{Hz}$, NH), 9.0(2H, m, pyridinium H)

MASS(m/z) : 135, 107

製造例14

3,3-ジフェニル-2-プロペン酸エチル(4.28g)を3N水酸化ナトリウム水溶液(28ml)およびエタノール(50ml)と混合してなる混合物を、室温下一夜放置し、次いで50°Cで2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと食塩水を加え、更に濃塩酸を加えて酸性にした。有機層を分離して硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去すると、3,3-ジフェニル-2-プロペン酸が得られた。

mp: 158-161 °C (酢酸エチル洗浄品)

IR(Nujol) : 1690, 1660, 1610, 720, 700 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ) : 6.32(s, 1H), 7.10-7.40(m, 10H)

MASS(m/z) : 224(M^+), 179, 165

実施例1

4-[(2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルアセチルアミノ)メチル]-1-(4-メトキシベンジル)ピリジニウムクロリド(100g)のメタノール(800ml)溶液に、窒素雰囲気中10-20 °Cで水素

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

19

化硼素ナトリウム (32.7g) を少しずつ添加した。得られた溶液を室温で1時間攪拌し、溶媒を留去した。残渣に酢酸エチル (1ℓ) と水 (500ml) を加えて有機層を分離した。これを水 (500ml) , 食塩水 (500ml) で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去すると、粗製油状の N - [1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル] メチル - 2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジフェニル酢酸アミドが得られた。この粗製油状物とクロロ炭酸 1 - クロロエチルエステル (25ml) を塩化メチレン (700ml) に加えた混合液を1時間加熱還流し、更にメタノール (350 ml) を加えた後この溶液を30分加熱還流し、溶媒を留去した。残渣を 4 N 塩酸の酢酸エチル溶液で処理して結晶化させ、更にエタノールで再結晶すると、無色結晶の N - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) メチル - 2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジフェニル酢酸アミド塩酸塩 (41.64g) が得られた。

mp : 222-224 °C

IR (Nujol) : 3350, 1650, 750, 730, 690 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.15 (2H, br s), 3.10 (2H, t, J=5.9Hz),
3.34 (2H, br s), 3.70 (2H, d, J=5.5Hz), 5.41 (1H, br s),
6.82 (1H, s), 7.20-7.45 (10H, m), 8.34 (1H, t, J=5.5Hz),
9.15 (2H, br s)

MASS (m/z) : 322 (M⁺), 183, 95

実施例 2

N - [(1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジフェニル酢酸アミド (1.00g) をメタノール中10%パラジウム炭素で水素化した。触媒を濾去した

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

20

後、濾液を減圧濃縮し、残渣をエタノールで再結晶すると、N-[(ピペリジン-4-イル) メチル] -2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニル酢酸アミド塩酸塩 (0.35g) が得られた。

mp : 251-253 °C

IR (Nujol) : 3360, 2470, 1650, 1600, 750, 730, 700 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.10-1.40 (m, 2H), 1.50-1.80 (m, 3H),
2.65-2.90 (m, 2H), 2.90-3.10 (m, 2H), 3.10-3.30 (m, 2H),
6.75 (s, 1H), 7.20-7.45 (m, 10H), 8.28 (br s, 1H),
8.69 (br s, 2H)

MASS (m/z) : 324 (M⁺), 183, 105

元素分析 : C₂₀H₂₄N₂O₂·HCl

計算値 C 66.56, H 6.98, N 7.76

実測値 C 67.04, H 7.09, N 7.76

実施例 3

実施例 2 と同様にして、N-[(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) メチル] -2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニル酢酸アミドから N-[(1-メチル-ピペリジン-4-イル) メチル] -2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニル酢酸アミド塩酸塩を得た。

mp : 237-239 °C

IR (Nujol) : 3430, 3150, 1670, 790, 770, 710, 700 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.20-1.50 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 2H),
2.20-3.20 (m, 8H), 2.68 (s, 3H), 6.73 (s, 1H),
7.20-7.35 (m, 10H), 8.30 (br s, 1H), 9.70-9.90 (br s, 1H)

MASS (m/z) : 338 (M⁺), 183, 105

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

21

元素分析 : $C_{21}H_{26}N_2O_2 \cdot HCl$

計算値 C 67.28 , H 7.26, N 7.47

実測値 C 67.64 , H 7.56, N 7.53

実施例 4

N - [[1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジフェニル酢酸アミド (1.03g) とクロロ炭酸ベンジルエステル (0.437g) の 1 , 2 - ジクロロエタン (10ml) 溶液を室温で 4 時間攪拌し、水を加えて希釈した後、塩化メチレンで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィに展開し、塩化メチレン/メタノール混液で溶出すると、油状の N - [(1 - ベンジルオキシカルボニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジフェニル酢酸アミド (0.797g) が得られた。

IR (film) : 3390, 1690, 1670 cm^{-1} NMR (CDCl₃, δ) : 1.99 (2H, br s, =C \underline{CH}_2 CH₂N),3.52 (2H, t, J=5.5Hz, CH₂ \underline{CH}_2 NCOO), 3.76 (1H, s, OH),3.90 (4H, m, =CH \underline{CH}_2 NCOO and CONCH₂), 5.13 (2H, s, OCH₂),

5.37 (1H, br s, =CH), 6.49 (1H, m, CONH),

7.3-7.5 (15H, m, aromatic H)

MASS (m/z) : 183, 105, 91, 77

実施例 5

N - [[1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 ,

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

22

2-ジフェニル酢酸アミド (2.77g) とクロロ炭酸-1-クロロエチルエステル (0.75ml) の 1, 2-ジクロロエタン (55ml) 溶液を 30 分加熱還流した。反応混合液にメタノール (50ml) を加え、得られた溶液を 1 時間加熱還流した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに展開し塩化メチレン/メタノール混液 (10:1)、次いでメタノール、更にメタノール/28%アンモニア水混液 (10:1) で順次溶出して精製した。溶出液から溶媒を留去し、残渣を 4 N 塩酸/酢酸エチル混液で処理して結晶化させ、更にメタノール/酢酸エチル混液で再結晶すると、無色結晶の N-[(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル]-2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニル酢酸アミド塩酸塩 (1.33g) が得られた。

mp: 223-224 °C

IR(Nujol) : 3350, 1650, 750, 730, 690 cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.15(br s, 2H), 3.10(t, J=5.9Hz, 2H),
3.34(br s, 2H), 3.70(d, J=5.5Hz, 2H), 5.41(br s, 1H),
6.82(s, 1H), 7.20-7.45(m, 10H), 8.34(t, J=5.5Hz, 1H),
9.15(br s, 2H)

MASS(m/z) : 322(M⁺), 183, 95

実施例 6

N-[(1-ベンジルオキシカルボニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル]-2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニル酢酸アミド (186mg) を 25% 臭化水素酸水溶液/酢酸 (1.86ml) 混液に溶解した溶液を氷冷下 30 分攪拌し、更に室温下 3 時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣にジイソプロピル

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

23

エーテルと水を加えて分液し、水層を得て1 N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに展開し、塩化メチレン/メタノール混液で溶出すると、無色粉末状のN-[(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル]-2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニル酢酸アミド(85mg)が得られ、エタノールで再結晶した。

mp: 151-153 °C

元素分析:

計算値 C 74.51, H 6.88, N 8.69

実測値 C 74.59, H 7.08, N 8.74

IR(Nujol) : 3380, 3300, 1670 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ) : 1.95(2H, m, $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$),

2.85(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$),

3.23(2H, br s, $=\text{CHCH}_2\text{NH}$), 3.35(2H, br, $=\text{NH}$ and OH),

3.84(2H, d, $J=5.5\text{Hz}$, CONHCH_2), 5.44(1H, br s, $=\text{CH}$),

6.70(1H, t, $J=5.5\text{Hz}$, CONH),

7.25-7.5(10H, m, aromatic H)

MASS(m/z) : 322(M^+), 183(base), 105(base), 96(base)

実施例 7

N-[(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル]-2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニル酢酸アミド(6.00g)のメタノール(60ml)溶液に、室温下メタンスルホン酸(1.79g)のメタノール(20ml)溶液を加えた。この混液を減圧濃縮し、残渣を結晶

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

24

させた後、エタノールで再結晶すると無色結晶のN-[(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル]-2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニル酢酸アミドメタンスルホン酸塩(6.66g)が得られた。

mp: 195-197 °C

IR(Nujol) : 3400, 1670, 1590, 780, 750, 740, 700cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.14(br s, 2H), 2.31(s, 3H),

3.14(t, J=6.1Hz, 2H), 3.51(br s, 2H),

3.71(d, J=6.1Hz, 2H), 5.40(br s, 1H), 6.81(s, 1H),

7.20-7.41(m, 10H), 8.36(t, J=6.1Hz, 1H),

8.65(br s, 2H)

MASS(m/z) : 323(M+1)

元素分析 : C₂₀H₂₂N₂O₂·CH₃SO₃H

計算値 C 60.27, H 6.26, N 6.69, S 7.66

実測値 C 60.32, H 6.32, N 6.62, S 7.86

実施例 8

N-(1-エトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-2, 2-ジフェニル酢酸アミド(4.00g) および水酸化カリウム(2.0g)のメチルセロソルブ(30ml)溶液を 3.5時間加熱攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(100ml)と水(300ml)を加えて分液した。水層を酢酸エチルで抽出し(100ml×3)、有機層と合して減圧下に溶媒を留去した。残渣を4N塩酸/酢酸エチル混液で処理するとN-(ピペリジン-4-イル)-2, 2-ジフェニル酢酸アミド塩酸塩が得られた。

mp: 233-235 °C (酢酸エチル洗浄品)

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

25

IR(Nujol) : 3500, 3300, 1630, 740, 720 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ) : 1.45-1.75(m, 2H), 1.75-2.00(m, 2H),
2.80-3.10(m, 2H), 3.10-3.25(m, 2H), 3.70-3.95(m, 1H)
4.97(s, 1H), 7.10-7.40(m, 10H), 8.59(d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H),
8.86(br s, 2H)

MASS(m/z) : 294(M^+), 229, 167, 127元素分析 : $C_{19}H_{22}N_2O \cdot HCl$

計算値 C 65.41, H 7.22, N 8.03

実測値 C 65.67, H 7.32, N 8.12

実施例 9

実施例 8 と同様にして N-(1-エトキシカルボニルピペリジ
ン-4-イル)-2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニル酢酸アミド
から N-(ピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-2, 2-ジ
フェニル酢酸アミド塩酸塩を得た。

mp : 193-195 $^{\circ}\text{C}$ (アセトン洗浄品)IR(Nujol) : 3300, 2700, 2600, 2470, 1660, 770, 750, 730, 700
 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ) : 1.60-2.00(m, 4H), 2.75-3.05(m, 2H),
3.05-3.30(m, 2H), 3.75-4.00(m, 1H), 6.77(s, 1H),
7.20-7.95(m, 10H), 8.15(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H),
8.94(br s, 1H), 9.10(br s, 1H)

MASS(m/z) : (M^+ なし), 183, 105元素分析 : $C_{19}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl$

計算値 C 64.67, H 6.76, N 7.94, Cl 10.05

実測値 C 64.79, H 6.93, N 7.92, Cl 9.98

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

26

実施例10

N-(ピリジン-4-イル)メチル-2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル酢酸アミド(2.00g)と沃化メチル(1.6ml)のアセトン(100ml)溶液を3時間加熱還流し、溶媒を減圧留去すると、粗製油状の1-メチル-4-[(2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルアセチルアミノ)メチル]ピリジニウムアイオダイドが得られた。この油状物をメタノール(50ml)に溶解し、水素化硼素ナトリウム(0.95g)を加えた。得られた混合物を室温下1時間攪拌し、次いで溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を分離して水、食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣を4N塩酸/酢酸エチル混液で処理して結晶化し、プロパノールとメタノールの混液で再結晶すると、N-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル-2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル酢酸アミド(0.41g)が得られた。

mp: 173-174 °C

IR(Nujol) : 3340, 3200, 2550, 1660, 770, 750, 720, 700 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ) : 2.00-2.50(2H, m), 2.80-3.90(4H, m),
2.73(3H, s), 3.72(2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 5.38(1H, s),
6.82(1H, s), 7.20-7.40(10H, m), 8.37(1H, t, $J=6.1\text{Hz}$)
10.77(1H, br s)

MASS(m/z) : 336(M^+), 183, 109実施例11

実施例10と同様にして、N-(ピリジン-4-イル)メチル-2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル酢酸アミドと沃化エチルが

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

27

ら、N-(1-エチルピリジニオ-4-イル)メチル-2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル酢酸アミドアイオダイドが得られた。

mp: 123-124 °C

IR(Nujol) : 3350, 1650, 780, 740, 720, 700cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.52(t, J=7.2Hz, 3H), 4.57(q, J=7.2Hz, 2H)
4.60(d, J=6.0Hz, 2H), 7.00(s, 1H), 7.20-7.50(m, 10H),
7.85(d, J=6.6Hz, 2H), 9.01(d, J=6.6Hz, 2H),
9.13(t, J=6.0Hz, 1H)

MASS(m/z) : (M⁺ なし), 183, 105

実施例12

N-[(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル]-2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル酢酸アミド塩酸塩(0.70g)とシアノ水素化硼素ナトリウム(0.18g)を無水メタノール(15ml)と無水アセトン(5ml)の混液に溶解させた混合物を、室温下4日間攪拌し、反応終了後溶媒を減圧下に留去した。残渣に酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離した。食塩水による洗浄、硫酸マグネシウムによる乾燥の後、減圧下に溶媒を留去した。残渣を4N塩酸/1,4-ジオキサン混液で処理して結晶化すると、N-[(1-イソプロピル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル]-2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル酢酸アミド塩酸塩(0.58g)が得られた。

mp: 126-127 °C (1,4-ジオキサン洗浄品)

IR(Nujol) : 3250, 1660, 760, 700cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.26(d, J=6.6Hz, 6H), 2.05-2.25(m, 1H),
2.30-2.60(m, 1H), 2.75-3.10(m, 1H), 3.25-3.50(m, 2H),

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

28

3.58(br s, 2H), 3.73(d, J=6.0Hz, 2H), 5.42(s, 1H),
6.83(br s, 1H), 7.15-7.60(m, 10H), 8.36(t, J=6.0Hz, 1H)
10.30(br s, 1H)

元素分析: $C_{23}H_{28}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$

計算値 C 67.39, H 7.38, N 6.83, Cl 8.65

実測値 C 67.40, H 7.84, N 6.58, Cl 8.35

実施例13

実施例12と同様にしてN-(4-ピペリジル)-2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル酢酸アミドからN-(1-エチルピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル酢酸アミドのフマル酸塩を得た。

mp: 197-199 °C (イソプロピルアルコール再結晶品)

IR(Nujol): 3420, 2350, 1670, 750, 700, 670 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.05(t, J=7.2Hz, 3H), 1.45-1.65(m, 4H),

2.15-2.40(m, 2H), 2.54(q, J=7.2Hz, 2H),

2.85-3.05(m, 2H), 3.55-3.75(m, 1H), 6.50(s, 1H),

7.20-7.40(m, 11H), 7.96(d, J=8.0Hz, 1H)

元素分析: $C_{21}H_{26}N_2O \cdot 1/2C_4H_4O_4 \cdot 1/2H_2O$

計算値 C 68.13, H 7.21, N 6.91

実測値 C 67.97, H 7.41, N 6.67

実施例14

実施例12と同様にしてN-(4-ピペリジル)-2,2-ジフェニル酢酸アミド塩酸塩からN-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-2,2-ジフェニル酢酸アミドのフマル酸塩を得た。

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

29

mp: 175-177 °C (アセトン洗浄品)

IR(Nujol) : 3200, 2650, 2500, 1660, 790, 770, 740, 700 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ) : 1.13(d, J=6.6Hz, 6H), 1.45-1.75(m, 2H),
1.75-2.00(m, 2H), 2.65-2.90(m, 2H), 3.00-3.25(m, 3H),
3.65-3.90(m, 1H), 4.93(s, 1H), 6.54(s, 3H),
7.10-7.35(m, 10H), 8.43(d, J=7.3Hz, 1H)

MASS(m/z) : 336(M^+), 321, 167元素分析: $C_{22}H_{28}N_2O \cdot 3/2(C_4H_4O_4)$

計算値 C 65.87, H 6.71, N 5.49

実測値 C 65.60, H 6.84, N 5.57

実施例15

実施例12と同様にしてN-(4-ピペリジル)-2,2-ジフェニル酢酸アミド塩酸塩からN-(1-エチルピペリジン-4-イル)-2,2-ジフェニル酢酸アミドのフマル酸塩を得た。

mp: 179-181 °C (アセトン洗浄品)

IR(Nujol) : 3250, 1690, 1760, 790, 760, 740 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ) : 1.05(t, J=7.2Hz, 3H), 1.30-1.60(m, 2H),
1.70-1.85(m, 2H), 2.25-2.40(m, 2H),
2.55(q, J=7.2Hz, 2H), 2.90-3.10(m, 2H),
3.40-3.55(m, 1H), 4.91(s, 1H), 6.55(s, 2H),
7.20-7.30(m, 10H), 8.34(d, J=7.4Hz, 1H)

MASS(m/z) : 322(M^+), 307, 167, 111元素分析: $C_{21}H_{26}N_2O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1/2H_2O$

計算値 C 67.10, H 6.98, N 6.26

実測値 C 66.78, H 6.97, N 6.05

新たな開闢

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

30

実施例16

ベンジル酸 (2.21g) と 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (1.73g) を無水塩化メチレン (45ml) 中に加えた混合物を、室温下 2.5時間攪拌した。この混合物に、4-アミノ-メチル-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (2.25g) の無水塩化メチレン (20ml) 溶液を、20分を要して徐々に滴下した。得られた混合物を室温下45分攪拌し、溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルと 1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離して水洗 (2回) し、これを硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに展開し、塩化メチレンとメタノールの混液 (10:1) を溶出液として精製すると、淡黄色油状の N-[1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル]-2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニル酢酸アミド (3.47g) が得られた。

IR(CHCl₃) : 3370, 1660, 1610, 750, 730, 700cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ) : 2.02(br s, 2H), 2.52(t, J=5.8Hz, 2H),

2.91(br s, 2H), 3.50(s, 2H), 3.80(s, 3H),

4.10(br s, 1H), 4.14(s, 2H), 5.39(br s, 1H),

6.39(br s, 1H), 6.85(d, J=12.7Hz, 2H),

7.20-7.50(m, 12H)

MASS(m/z) : 442(M⁺), 202, 121

実施例17

実施例16と同様にして、ベンジル酸と 1-メチル-4-アミノメチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンから N-(1-メ

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

31

チル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) メチル-2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニル酢酸アミド蓚酸塩を得た。

mp: 185-190 °C

IR(Nujol) : 1650, 1600, 770, 750, 730, 700 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ) : 2.09(br s, 2H), 2.50(s, 3H),

2.81(t, J=5.9Hz, 2H), 3.19(br s, 2H),

3.68(d, J=6.0Hz, 2H), 4.98(br, 2H), 5.37(s, 1H),

7.20-7.45(m, 11H), 8.26(t, J=6.0Hz, 1H)

MASS(m/z) : 336(M^+), 215, 183, 109

実施例18

実施例16と同様にして、ベンジル酸と1-プロピル-4-アミノメチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンからN-(1-プロピル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) メチル-2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニル酢酸アミド塩酸塩を得た。

mp: 96-98 °C (酢酸エチル/メタノール/ジイソプロピルエーテル混液から再結晶)

IR(Nujol) : 3250, 1660, 770, 740, 700 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ) : 0.89(t, J=7.3Hz, 3H), 1.60-1.80(m, 2H),

2.00-2.55(m, 2H), 2.90-4.20(m, 8H), 5.89(br s, 1H),

6.82(s, 1H), 7.20-7.45(m, 10H), 8.37(t, J=6.1Hz, 1H),

10.50(br s, 1H)

MASS(m/z) : 364(M^+), 335, 183, 137

元素分析 : $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

32

計算値 C 66.80, H 7.41, N 6.77, Cl 8.57

実測値 C 66.77, H 7.76, N 6.44, Cl 8.57

実施例19

実施例16と同様にして、ベンジル酸と1-ベンジル-4-アミノメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンからN-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル-2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル酢酸アミド塩酸塩を得た。

mp: 139-141 °C (メタノール/酢酸エチル/ジイソプロピルエーテル混液から再結晶)

IR(Nujol) : 3450, 3200, 2570, 1660, 750, 710, 680 cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.00-2.50(m, 2H), 2.70-3.50(m, 2H),
3.50(br s, 2H), 3.72(d, J=6.0Hz, 2H), 4.30(s, 2H),
5.38(s, 1H), 6.81(s, 1H), 7.25-7.63(m, 15H),
8.36(t, J=6.0Hz, 1H), 10.92(br s, 1H)

元素分析: C₂₇H₂₈N₂O₂·HCl

計算値(0.8 H₂Oとして) C 69.98, H 6.66, N 6.05, Cl 7.65

実測値 C 69.94, H 6.67, N 5.94, Cl 7.63

実施例20

実施例16と同様にして、ベンジル酸と1-エチル-3-アミノメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンからN-(1-エチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)メチル-2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル酢酸アミド 1/2フマル酸塩を得た。

mp: 185-186 °C (イソプロピルアルコールから再結晶)

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

33

IR(Nujol) : 3400, 2750-2600, 1675, 1590 cm^{-1} NMR(DMSO- d_6 , δ) : 1.02(3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3),2.09(2H, m, $=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 2.45-2.65(4H, m, $\text{NCH}_2 \times 2$),2.92(2H, s, $=\text{CCH}_2\text{N}$), 3.68(2H, m, CONCH_2),5.52(1H, br s, $=\text{CH}$), 6.51(2H, s, fumaric acid= CH),

7.25-7.4(10H, m, aromatic H), 8.21(1H, br s, CONH)

MASS(m/z) : 350(M^+), 183, 124(base), 105元素分析 : $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

計算値 C 70.57 , H 6.91, N 6.86

実測値 C 70.36 , H 7.11, N 6.72

実施例 21

4, 4'-ジフルオロベンゾフェノン(2.0g)と沃化亜鉛(0.1g)を無水塩化メチレン(15ml)に加えた混合物に、室温下シアン化トリメチルシリル(1.35ml)を加えた。得られた混合物を同温度で40時間攪拌し、溶媒を減圧留去した。残渣に濃塩酸(30ml)を加え、90℃で14時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加えて分液し、有機層を分離して減圧濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテルと1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液し、有機層を分離して1N水酸化ナトリウム水溶液で3回洗浄した。水層を全て合わせ、濃塩酸を加えて酸性とした後、酢酸エチルで2度抽出した。

有機溶媒層を合わせて水および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去すると粗製の4, 4'-ジフルオロベンジル酸(0.80g)が得られた。この粗製品(0.80g)とN, N'-カルボニルジイミダゾール(0.6g)を無水塩化メチレンに溶解し、この溶液に4-アミノメチル-1-エチル-1, 2, 3, 6-テト

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

34

ラヒドロピリジン (0.60g) の塩化メチレン溶液を室温下徐々に滴下した。

得られた混合物を室温で攪拌し、減圧下に溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルと 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液し、分取した有機層を水、次いで食塩水で洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ、次いでアルミナカラムクロマトグラフィに展開して精製し、4 N 塩酸で処理すると、N-[(1-エチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル]-2-ヒドロキシ-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)酢酸アミド塩酸塩が得られた。

mp: 155-157 °C (ジイソプロピルエーテル洗浄品)

IR (Nujol) : 3350, 3270, 2500, 1660, 1600, 820, 770 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.00-2.45 (m, 2H),
2.85-3.80 (m, 6H), 3.09 (quartet, J=7.2Hz, 2H),
5.39 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 4H),
7.35-7.45 (m, 4H), 8.46 (br s, 1H), 10.21 (br s, 1H)

MASS (m/z) : 386 (M⁺), 371, 219, 123, 110

元素分析 : C₂₂H₂₄N₂O₂F₂·HCl·1/3H₂O

計算値 C 61.61, H 6.03, N 6.53, Cl 8.27

実測値 C 61.69, H 6.09, N 6.54, Cl 8.27

実施例 22

2-クロロ-2, 2-ジフェニルアセチルクロリド (6.30g) をベンゼン (17ml) / n-ヘキサン (11ml) 混液に溶解させた溶液を室温下に攪拌しておき、これに 3-アミノ-1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタンのベンゼン (12ml) 溶液を滴下した。得られた混合物を

新たな用紙

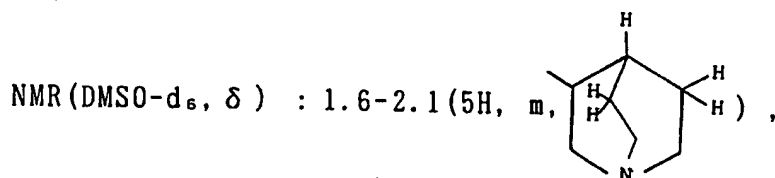
WO 93/16048

PCT/JP93/00142

35

室温下に30時間30分攪拌し、トルエンと水を加えて分液した。有機層を1 N塩酸で2度抽出し、水層を合してジエチルエーテルで洗浄した。70℃で1時間攪拌した後、氷水で冷却し、更に5%水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで2度抽出した。酢酸エチル層を合し、食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄すると無色粉末 (2.90g) が得られ、これを常法により塩酸塩に導いた。これをエタノールで再結晶すると、無色粉末状のN-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)-2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル酢酸アミド塩酸塩が得られた。

mp: 261-265 °C (dec.)

IR(Nujol) : 3300, 2800-2300, 1660 cm⁻¹MASS(m/z) : 336(M⁺), 183(base), 105元素分析: C₂₁H₂₄N₂O₂·HCl

計算値 C 67.64, H 6.76, N 7.51

実測値 C 67.67, H 7.10, N 7.31

実施例23

実施例16と同様にして、4-アミノ-1-エトキシカルボニルピ

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

36

ペリジンとベンジル酸からN-(4-エトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル酢酸アミドを得た。

mp: 128-131 °C (n-ヘキサン洗浄品)

IR(Nujol) : 3300, 1650, 1620, 760, 740, 720 cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ) : 1.00-1.41(m, 2H), 1.23(t, J=7.1Hz, 3H),
1.70-2.00(m, 2H), 2.75-3.00(m, 2H), 3.90-4.20(m, 3H),
4.08(q, J=7.1Hz, 2H), 6.67(d, J=8.0Hz, 1H),
6.93(s, 1H), 7.20-7.50(m, 10H)

MASS(m/z) : 382(M⁺), 370, 216, 183

実施例24

実施例16と同様にして、4-(2-アミノエチル)-1-メチルピペリジンとベンジル酸からN-[2-(1-メチルピペリジン-4-イル)エチル]-2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル酢酸アミドフマル酸塩を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィを用い、クロロホルム/メタノール混液で溶出し白色粉末品とした。

mp: 151-152 °C

IR(Nujol) : 3360, 3250, 3200, 2740-2100, 1700, 1670 cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.15-1.45(5H, m, CH and CH₂ × 2),
1.7(2H, m, CH₂), 2.35(2H, m, CH₂), 2.45(3H, s, CH₃),
3.0-3.2(4H, m, CH₂ × 2), 6.50(2H, s, HC=CH),
7.2-7.4(11H, m, aromatic H and OH),
8.15(1H, t, J=6Hz, NH)

MASS(m/z) : 352(M⁺), 337, 183(base)

元素分析 : C₂₂H₂₈N₂O₂ · C₄H₄O₄

新たな用紙

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

37

計算値 C 66.65, H 6.88, N 5.98

実測値 C 67.02, H 7.05, N 5.94

実施例25

実施例16と同様にして、3-アミノメチル-1-エチルピペリジンとベンジル酸からN-(1-エチルピペリジン-3-イル)メチル-2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル酢酸塩酸塩の無色結晶を得た。

遊離塩基

IR(Nujol) : 3310, 2800-2300, 1660 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ) : 0.95(1H, m, piperidine H),

1.00(3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.5-1.95(6H, m, piperidine H)

2.30(2H, quartet, $J=7\text{Hz}$, NCH_2CH_3),

2.7(2H, m, piperidine H), 3.1-3.35(2H, m, CONCH_2),

4.15(1H, br, OH), 6.86(1H, br t, NH),

7.25-7.53(10H, m, aromatic H)

MASS(m/z) : 352(M^+), 337, 183, 105(base)

塩酸塩

mp: 181-182 $^{\circ}\text{C}$ (イソプロピルアルコール再結晶品)

IR(Nujol) : 3360, 3220, 2660, 2570, 1655 cm^{-1}

NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1.05(1H, m, piperidine H),

1.16(3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.75(3H, m, piperidine H),

2.1(1H, m, piperidine H), 2.45(1H, m, piperidine H),

2.7(1H, m, piperidine H),

2.95-3.35(6H, m, NCH_2CH_3 , piperidine H, and CONCH_2),

6.79(1H, s, OH), 7.2-7.45(10H, m, aromatic H),

新たな用紙

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

38

8.40 (1H, t, J=6Hz, NH), 10.2 (1H, br, HC1)

MASS(m/z) : 352(M⁺), 337, 183, 105(base)

元素分析 : C₂₂H₂₈N₂O₂·HCl

計算値 C 67.94, H 7.52, N 7.20

実測値 C 67.76, H 7.68, N 7.15

実施例26

実施例16と同様にして、2-(2-アミノエチル)-1-メチルピロリジンとベンジル酸からN-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル-2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル酢酸アミド塩酸塩を得た。

mp: 155-157 °C (エタノール/酢酸エチル混液再結晶品)

IR(Nujol) : 3400, 3180, 2620, 1660, 770cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.40-1.95(m, 4H), 1.95-2.25(m, 2H),

2.64(s, 3H), 2.75-3.10(m, 2H), 3.10-3.25(m, 2H),

3.35-3.55(m, 1H), 6.76(s, 1H), 7.20-7.50(m, 10H),

8.38(br s, 1H), 10.36(br s, 1H)

MASS(m/z) : 338(M⁺), 323, 183, 155, 84

元素分析 : C₂₁H₃₀N₂O₂·HCl

計算値 C 67.28, H 7.26, N 7.47, Cl 9.46

実測値 C 67.29, H 7.53, N 7.46, Cl 9.44

実施例27

実施例16と同様にして、4-アミノ-1-エトキシカルボニルピペリジンと2,2-ジフェニル酢酸からN-(1-エトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-2,2-ジフェニル酢酸アミドを得た。

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

39

mp : 163-165 °C (n-ヘキサン洗浄品)

IR(Nujol) : 3300, 1650, 770, 750, 730, 700cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ) : 1.10-1.35(m, 5H), 1.80-2.00(m, 2H),

2.80-2.95(m, 2H), 3.90-4.15(m, 5H), 4.90(s, 1H),

5.52(d, J=7.5Hz, 1H), 7.20-7.40(m, 10H)

MASS(m/z) : 366(M⁺), 199

実施例28

実施例16と同様にして、4-アミノメチル-1-エチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンと3, 3-ジフェニルプロピオン酸からN-(1-エチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル-3, 3-ジフェニルプロピオン酸アミド蔭酸塩を得た。

mp : 133-134 °C (イソプロピルアルコール/ジイソプロピルエーテル混液再結晶品)

IR(Nujol) : 3330, 2600, 1720, 1640, 1600, 750, 710cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.18(t, J=7.2Hz, 3H), 1.95(br s, 2H),

2.89(d, J=8.2Hz, 2H), 3.01(q, J=7.2Hz, 2H),

2.95-3.10(m, 2H), 3.39(br s, 2H), 3.54(br s, 2H),

4.47(t, J=8.2Hz, 1H), 4.88(s, 1H), 7.10-7.30(m, 10H),

8.13(br s, 1H)

MASS(m/z) : 348(M⁺), 333, 167, 123

元素分析 : C₂₃H₂₈N₂O·C₂H₂O₄

計算値 C 68.47, H 6.90, N 6.39

実測値 C 68.46, H 6.97, N 6.31

実施例29

新たな用紙

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

40

実施例16と同様にして4-アミノメチル-1-エチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンと3, 3-ジフェニルプロペン酸からN-(1-エチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-イル)メチル-3, 3-ジフェニルプロペン酸アミド酢酸塩を得た。

mp: 163-164 °C (イソプロピルアルコール/酢酸エチル/メタノール混液再結晶品)

IR(Nujol) : 3330, 2720, 1720, 1640, 770, 700cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.20(t, J=7.3Hz, 3H), 2.11(br s, 2H),
3.08(q, J=7.3Hz, 2H), 3.00-3.20(m, 2H), 3.51(br s, 2H),
3.55-3.70(m, 2H), 4.40(br s, 2H), 5.22(s, 1H),
6.50(s, 1H), 7.10-7.40(m, 10H), 8.15-8.20(m, 1H)

MASS(m/z) : 346(M⁺), 207, 123

元素分析 : C₂₃H₂₆N₂O·C₂H₂O₄

計算値 C 68.79, H 6.47, N 6.42

実測値 C 69.21, H 6.53, N 6.40

実施例30

実施例16と同様にして4-アミノメチル-1-エチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンと5-ヒドロキシ-5H-10, 11-ジヒドロジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-カルボン酸からN-(1-エチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル-2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシ-5H-10, 11-ジヒドロジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イル)酢酸アミド塩酸塩が得られた。

遊離塩基 : 無色結晶

IR(Nujol) : 3460, 3390, 2740, 1640cm⁻¹

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

4 1

NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.98(3H, t, J=7Hz, CH₃),

1.86(2H, br s, CH₂CH₂N),

2.25-2.45(4H, m, CH₂CH₂NCH₂CH₃),

2.75-2.9(4H, m, =CHCH₂N and cycloheptene CH₂),

3.3-3.45(2H, m, cycloheptene CH₂),

3.54(2H, d, J=6Hz, CONCH₂), 5.29(1H, s, =CH),

6.81(1H, s, OH), 7.05-7.25(6H, m, aromatic H),

7.46(1H, t, J=6Hz, NH), 7.75-7.85(2H, m, aromatic H)

MASS(m/z) : 376(M⁺), 209, 123(base), 110

塩酸塩 : 無色結晶

mp : 158-159.5 °C (酢酸エチル結晶品)

IR(Nujol) : 3420, 3330, 2730-2000, 1655cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.23(3H, t, J=7Hz, CH₃),

1.95-2.45(2H, m, CH₂CH₂N),

2.75-3.15(5H, m, NCH₂CH₃, cycloheptene CH₂, and pyridine H), 3.3-3.45(4H, m, pyridine H×2 and cycloheptene CH₂),

3.35-3.65(3H, m, CONCH₂ and pyridine H×2),

5.30(1H, br s, =CH), 6.89(1H, s, OH),

7.05-7.25(6H, m, aromatic H),

7.75-7.85(3H, m, NH and aromatic H×2),

10.5(1H, br, HCl)

MASS(m/z) : 376(M⁺), 209(base), 123, 110

元素分析 : C₂₄H₂₉N₂O₂Cl·3/2H₂O

計算値 C 65.52, H 7.27, N 6.37 Cl 8.06

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

42

実測値 C 65.68, H 7.27, N 6.38, Cl 8.06

実施例 31

2, 2-ジフェニルプロピオン酸 (0.70g) を塩化チオニル (2.3 ml) に溶解した溶液を 2 時間加熱還流し、反応終了後溶媒を減圧留去した。残渣にトルエン (10ml) を加え、再び溶媒を減圧留去した。残渣を無水塩化メチレン (10ml) に溶解して得られる溶液に、4-アミノメチル-1-エチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (0.43g) とトリエチルアミン (1.5ml) の無水塩化メチレン (10ml) 溶液を室温下に加えた。得られた混合物を室温下に 3 時間攪拌し、反応混合物に塩化メチレンと水を加えた。有機層を分離して水 (3 回), 1 N 水酸化ナトリウム水溶液, 食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに展開し、塩化メチレンとメタノールの混液 (20:1) を溶出液として得られたものを 4 N 塩酸/酢酸エチル混液で処理し、更にイソプロピルアルコール/ジイソプロピルエーテル混液で再結晶すると、N-(1-エチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル-2, 2-ジフェニルプロピオン酸アミド塩酸塩 (0.10g) が得られた。

mp: 93-94 °C

IR (Nujol) : 3450, 3350, 2670, 2600, 1630, 760, 740 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.89 (s, 3H),
2.00-3.70 (m, 8H), 3.06 (q, J=7.2Hz, 2H), 5.31 (br s, 1H)
7.10-7.40 (m, 10H), 7.64 (br s, 1H), 10.08 (br s, 1H)

元素分析: C₂₃H₂₈N₂O·HCl

計算値 C 68.56, H 7.75, N 6.95, Cl 8.80

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

43

実測値 C 68.82 , H 7.95, N 6.89, Cl 8.95

実施例32

実施例31と同様にして4-アミノメチル-1-エチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンと2, 2-ジフェニル酢酸クロリドからN-(1-エチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル-2, 2-ジフェニル酢酸アミド塩酸塩を得た。

mp: 205-207 °C (エタノール/ジイソプロピルエール混液再結晶品)

IR(Nujol) : 3270, 3070, 2670, 2550, 2470, 1640, 750, 700 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ) : 1.23(t, J=7.2Hz, 3H), 2.00-2.40(m, 2H),

2.80-3.00(m, 4H), 3.04(q, J=7.2Hz, 2H),

3.60-3.80(m, 2H), 5.06(s, 1H), 5.39(s, 1H),

7.10-7.35(m, 10H), 8.67(t, J=5.7Hz, 1H),

10.43(br s, 1H)

MASS(m/z) : 334(M^+), 167, 123

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$

計算値 C 71.24 , H 7.34, N 7.55, Cl 9.56

実測値 C 71.30 , H 7.62, N 7.52, Cl 9.73

実施例33

2-クロロ-2, 2-ジフェニル酢酸クロリド(0.80g)と4-ジエチルアミノメチルピペリジン(0.51g)の混合物を室温下暫時攪拌し、塩化メチレン(10ml)を加えて希釈した。得られた混合物を同温度で1時間攪拌し、これに酢酸エチルと水を加えて分液した。酢液エチル層を水酸化ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をジオキサン

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

44

(7.4ml) と 1 N 塩酸 (3.7ml) の混液に溶解した。この溶液を 90℃ で 1 時間 30 分攪拌し、溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水酸化ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに展開し、クロロホルムとメタノールで溶出すると、油状の 1 - (2, 2 - ジフェニル - 2 - ヒドロキシアセチル) - 4 - ジエチルアミノメチルピペリジン (0.33g) が得られた。本品を常法により塩酸塩 (0.20g) に導いた。

遊離塩基

NMR(CDCl₃, δ) : 0.93(6H, t, J=7Hz, CH₃ × 2),
0.95-1.95(5H, m, piperidine CH₂CHCH₂),
2.06(2H, d, J=6.5Hz, CHCH₂N),
2.43(4H, quartet, J=7Hz, N(CH₂CH₃)₂),
2.68(2H, m, CONCH × 2), 3.59(1H, m, CONCH),
4.74(1H, m, CONCH), 6.22(1H, s, OH),
7.4(10H, m, aromatic H)

MASS(m/z) : 380(M⁺), 183, 86(base)

塩酸塩

mp : 175-176 °C (イソピロピルアルコール再結晶品)

IR(Nujol) : 3400, 3160, 2760-2300, 1610cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.7(1H, m, piperidine CH),
1.05(1H, m, piperidine CH), 1.18(6H, t, J=7Hz, CH₃ × 2)
1.45(1H, m, piperidine CH), 1.9(2H, m, piperidine CH),
2.65(2H, m, CONCH × 2), 2.8(2H, m, CHCH₂N),
3.05(4H, m, N(CH₂CH₃)₂), 4.15(1H, m, CONCH),

新たな用紙

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

45

4.4 (1H, m, CONCH), 6.92 (1H, s, OH),

7.3 (10H, m, aromatic H), 9.9 (1H, br, HCl)

MASS (m/z) : 380 (M⁺), 183, 86 (base)

元素分析 : C₂₄H₃₂N₂O₂·HCl·1/2H₂O

計算値 C 67.67, H 8.04, N 6.58, Cl 8.32

実測値 C 67.62, H 8.08, N 6.51, Cl 8.32

実施例 34

4-ブロモ-2, 2-ジフェニル酪酸 (1.5g) と塩化チオニル (1.37ml) の無水クロロホルム (20ml) 溶液を 4 時間加熱還流した後、溶媒を減圧蒸留し、4-ブロモ-2, 2-ジフェニル酪酸クロリドの粗製品を得た。

一方 4-アミノメチル-1-エチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (0.73g) とトリエチルアミン (2.6ml) の塩化メチレン (15ml) 溶液を調整しておき、これに先に得た粗製の 4-ブロモ-2, 2-ジフェニル酪酸クロリドの塩化メチレン (15ml) 溶液を室温下に加え、得られた混合物を一夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルと 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を分取して水 (3 回), 食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに展開し、塩化メチレン/メタノール (15:1 混液) で溶出し、更にアルミナカラムクロマトグラフィに展開して n-ヘキサン/酢酸エチル (20:1) 混液で溶出した。得られた遊離塩基体を常法に従ってフマル酸 (229mg) で処理すると、1-エチル-4-[(3, 3-ジフェニル-2-オキソピロリジン-1-イル)メチル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンのフマル酸

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

46

塩 (0.54g) が得られた。

mp : 90°C ~ (分解) (n-ヘキサン洗浄品)

IR (Nujol) : 2500, 1680, 800, 770, 750, 700 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.11 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.17 (br s, 2H),
2.73 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.80-2.90 (m, 4H), 3.24 (br s, 2H)
3.86 (s, 2H), 4.11 (t, J=6.4 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H),
6.52 (s, 2H), 7.10-7.40 (m, 10H)

MASS (m/z) : 360 (M⁺), 238, 165, 123

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

47

請求の範囲

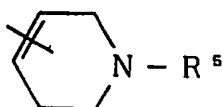
1. 一般式



[式中、 R^1 および R^2 は適当な置換基を有していてもよいアリアル基、

R^3 は水素、水酸基または低級アルキル基、

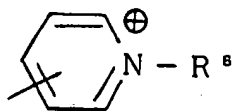
R^4 は (i) 式：



(式中、 R^5 は水素、メチル基、エチル基、プロピル基、
イソプロピル基またはイミノ保護基を意味する)

で示される基、

(ii) 式：



(式中、 R^6 は低級アルキル基を意味する)

で示される基、

WO 93/16048

PCT/JP93/00142

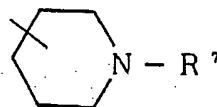
48

(iii) 式:



で示される基、または、

(iv) 式:



(式中、 R^7 は水素、低級アルキル基またはイミノ保護基を意味する)

で示される基、

 A^1 および A^2 は低級アルキレン基、 m および n はそれぞれ 0 又は 1 をそれぞれ意味する。

(ただし、(a) R^1 および R^2 がフェニル基であり、 R^3 が水酸基であり、 A^2 がメチレン基であり、 m が 0 であり、 n が 1 のときは、 R^5 はエチル基でなく、また、

(b) R^1 および R^2 がフェニル基であり、 R^3 が水酸基であり、 m および n が 0 のときは、 R^7 はメチル基でない。)]

で示される置換酢酸化合物および医薬として許容されるその塩類。

2. 請求項 1 に記載の置換酢酸アミド化合物を有効成分として含有する排尿障害の予防および／または治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00142

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1⁵ C07D211/26, 211/56, 211/70, 211/72, 213/75, 453/02,
A61K31/435, 31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1⁵ C07D211/26, 211/56, 211/70, 211/72, 213/75, 453/02,
A61K31/435, 31/445

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, B1, 44-17387 (Sandoz AG.), July 31, 1969 (31. 07. 69), Lines 38 to 40, example 1 & US, A, 3454566 & FR, A, 1522566	1
X	Chemical Abstracts 81 (21) (1974) Abstract No. 135892K	1
X	Chemical Abstracts 79 (25) (1973) Abstract No. 146358p	1
Y	JP, B2, 60-27671 (Elrebesse Pharma (Lojielel Berulonscoun) s.p.A.), June 29, 1985 (29. 06. 85), & US, A, 4405627 & DE, A, 3020407 & FR, A, 2465723	1-2
Y	JP, A, 2-262548 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), October 25, 1990 (25. 10. 90), Claim; lines 9 to 20, upper right column,	1-2



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

May 14, 1993 (14. 05. 93)

Date of mailing of the international search report

June 8, 1993 (08. 06. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00142

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	page 12, line 18, upper left column to line 14, upper right column, page 13, lines 8 to 11, upper right column, page 19, test 1 to 2, & EP, A, 383256 & US, A, 5066680	

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 93 / 00142

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D211/26, 211/56, 211/70, 211/72,
213/75, 453/02, A61K31/435, 31/445

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D211/26, 211/56, 211/70, 211/72,
213/75, 453/02, A61K31/435, 31/445

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, B1, 44-17387 (サンドツ・アクチェンゲゼルシャフト) 31. 7月, 1969 (31. 07. 69) 例1, 第38-40行 & US, A, 3454566 & FR, A, 1522566	1
X	Chemical Abstracts 81 [21] (1974) 抄録番号 135892K	1
X	Chemical Abstracts 79 [25] (1973)	1

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 05. 93

国際調査報告の発送日

08.06.93

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

印

4 C 9 1 6 5

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

様式 PCT/ISA/210 (第2ページ) (1992年7月)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 93 / 00142

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	<p>抄録番号 146358 p</p> <p>JP, B2, 60-27671 (エルレビエツセ フアルマ (ロジエール ペルロンスコウム) ソチエタ ペル アツイオーニ) 29. 6月. 1985 (29. 06. 85) &US, A, 4405627 &DE, A, 3020407 &FR, A, 2465723</p>	1-2
Y	<p>JP, A, 2-262548 (藤沢薬品工業株式会社) 25. 10月. 1990 (25. 10. 90) 特許請求の範囲, 第12頁右上欄第9-20行, 第13頁左上欄第18行-右上欄第14行, 第19頁 右上欄第8-11行, 試験1-2 &EP, A, 383256 &US, A, 5066680</p>	1-2

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)